



APOIO AO DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS PLEURAL E MENÍNGEA

Alvaro David Orjuela Cañón

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Engenharia Elétrica.

Orientadores: Jose Manoel de Seixas
Anete Trajman

Rio de Janeiro
Março de 2015

APOIO AO DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS PLEURAL E MENÍNGEA

Alvaro David Orjuela Cañón

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA ELÉTRICA.

Examinada por:

Prof. Jose Manoel de Seixas, D.Sc.

Prof. Anete Trajman, D.Sc.

Prof. Luiz Pereira Calôba, Dr.Ing.

Prof. Jurandir Nadal, D.Sc.

Prof. Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, D.Sc.

Prof. Guilherme de Alencar Barreto, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

MARÇO DE 2015

Orjuela Cañón, Alvaro David

Apoio ao Diagnóstico de Tuberculosis Pleural e Meníngea/Alvaro David Orjuela Cañón. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2015.

XII, 105 p.: il.; 29, 7cm.

Orientadores: Jose Manoel de Seixas

Anete Trajman

Tese (doutorado) – UFRJ/COPPE/Programa de Engenharia Elétrica, 2015.

Referências Bibliográficas: p. 89 – 105.

1. Tuberculose Pleural e Meníngea. 2. Redes Neurais Artificiais. 3. Diagnóstico. I. de Seixas, Jose Manoel *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Elétrica. III. Título.

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

APOIO AO DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS PLEURAL E MENÍNGEA

Alvaro David Orjuela Cañón

Março/2015

Orientadores: Jose Manoel de Seixas
Anete Trajman

Programa: Engenharia Elétrica

O presente trabalho apresenta sistemas de apoio ao diagnóstico de tuberculose pleural e meníngea, baseado em redes neurais. Cada ano, milhões de pessoas morrem por causa da tuberculose, sendo considerada pela Organização Mundial da Saúde como emergência de saúde pública. Primeiro, foi avaliado o uso de redes neurais MLP para apoio da tuberculose pleural, achando os limites da técnica usada. Segundo, grupos de risco foram desenvolvidos usando redes neurais SOM para apoio do diagnóstico da tuberculose pleural e meníngea. Os resultados mostram que os sistemas propostos são ferramentas relevantes, notadamente em condições restritas de infraestrutura.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

PLEURAL AND MENINGEAL TUBERCULOSIS DIAGNOSIS SUPPORT

Alvaro David Orjuela Cañón

March/2015

Advisors: Jose Manoel de Seixas

Anete Trajman

Department: Electrical Engineering

In this work, a diagnosis of pleural and meningeal tuberculosis support system is presented. Each year millions of people die because of tuberculosis, and is considered by the World Health Organization as a public health emergency. First, the use of MLP neural networks in this kind of support systems was evaluated for pleural tuberculosis, finding the limitations of this technique. Then, risk groups were developed using SOM neural networks to aid pleural and meningeal tuberculosis diagnosis. Results show that the proposed systems are relevant tools, particularly under limited conditions infrastructure.

Sumário

Lista de Figuras	viii
Lista de Tabelas	xi
1 Introdução	1
1.1 Motivação	2
1.2 Objetivos	4
1.3 Organização do documento	5
2 Revisão da literatura	6
2.1 Tuberculose (TB)	6
2.1.1 Tuberculose pulmonar	7
2.1.2 Tuberculose extrapulmonar	9
2.2 Sistemas de Apoio ao Diagnóstico	12
2.2.1 Diagnóstico da TB	14
2.2.2 Sistemas de Apoio ao Diagnóstico na TB	16
2.3 Revisão da Literatura dos SAD na TB	17
2.3.1 SAD baseados em regressão logística	17
2.3.2 SAD baseados em redes neurais artificiais	25
2.3.3 SAD baseados em lógica fuzzy e árvores de classificação	31
2.3.4 SAD baseados em outros métodos	32
2.3.5 Limitações existentes na revisão da literatura	33
3 Métodos	35
3.1 Bases de dados	36
3.1.1 Pacientes com suspeita de pTB (Rio de Janeiro, Brasil).	36
3.1.2 Pacientes com suspeita de mTB (Bogotá, Colômbia)	38
3.2 Avaliação de Incerteza	40
3.2.1 Tipos de validação	40
3.3 Modelo para classificação em mTB	43
3.4 Grupos de Risco	44

3.4.1	Método SOM	44
3.4.2	Método Fuzzy-ART	47
4	Resultados	48
4.1	Modelos para apoio ao diagnóstico da pTB	48
4.1.1	Incerteza dos modelos MLP usando validação cruzada	48
4.1.2	Incerteza dos modelos MLP usando LOO	52
4.1.3	Grupos de Risco para apoio ao diagnóstico da pTB	52
4.2	Modelos para apoio ao diagnóstico da mTB	72
4.2.1	Resultados para modelos usando redes MLP	75
4.2.2	Grupos de Risco para apoio ao diagnóstico da mTB	76
5	Discussão	82
6	Conclusões e Trabalhos Futuros	87
6.1	Trabalhos Futuros	88
	Referências Bibliográficas	89

Lista de Figuras

4.1	Sensibilidade para os modelos escolhidos baseado na Incerteza da Triagem	49
4.2	Especificidade para os modelos escolhidos baseado na Incerteza da Triagem	49
4.3	Índice SP para os modelos escolhidos baseado na Incerteza da Triagem	49
4.4	Sensibilidade para os modelos escolhidos baseado na Incerteza da Gerência	50
4.5	Especificidade para os modelos escolhidos baseado na Incerteza da Gerência	50
4.6	Índice SP para os modelos escolhidos baseado na Incerteza da Gerência	50
4.7	Sensibilidade para os modelos escolhidos baseado no Índice SP	51
4.8	Especificidade para os modelos escolhidos baseado no Índice SP	51
4.9	Índice SP para os modelos escolhidos baseado no Índice SP	51
4.10	Sensibilidade para os modelos escolhidos baseado na Triagem	53
4.11	Especificidade para os modelos escolhidos baseado na Triagem	53
4.12	Índice SP para os modelos escolhidos baseado na Triagem	53
4.13	Sensibilidade para os modelos escolhidos baseado na Gerência	54
4.14	Especificidade para os modelos escolhidos baseado na Gerência	54
4.15	Índice SP para os modelos escolhidos baseado na Gerência	54
4.16	Sensibilidade para os modelos escolhidos baseado no índice SP	55
4.17	Especificidade para os modelos escolhidos baseado no índice SP	55
4.18	Índice SP para os modelos escolhidos baseado no índice SP	55
4.19	U-matriz para a rede SOM com treinamento não supervisionado no pré-teste	57
4.20	Índices Davies-Bouldin e Silhouette para o mapa treinado no pré-teste de forma não supervisionada	57
4.21	Mapa com grupos de risco. Alto (vermelho), Médio (amarelo) e Baixo (Verde) para o treinamento não supervisionado no pré-teste	57
4.22	Mapas das variáveis usadas no treinamento não supervisionado da rede SOM na análise pré-teste	58

4.23	Ativações dadas pelos 22 pacientes com diagnóstico não conclusivo na análise pré-teste com treinamento não supervisionado	58
4.24	U-matriz para a rede SOM com treinamento auto-supervisionado no pré-teste	60
4.25	Índices Davies-Bouldin e Silhouette para o mapa treinado no pré-teste de forma auto-supervisionada	60
4.26	Mapa com grupos de risco. Alto (vermelho), Médio (amarelo) e Baixo (Verde) para o treinamento auto-supervisionado no pré-teste	60
4.27	Mapas das variáveis usadas no treinamento auto-supervisionado da rede SOM na análise pré-teste	61
4.28	Ativações dadas pelos 22 pacientes com diagnóstico pTB de probabilidade na análise pré-teste com treinamento auto-supervisionado	61
4.29	U-matriz para a rede SOM com treinamento não supervisionado no pós-teste	63
4.30	Índices DB e Silhouette para as agrupações do mapa treinado de forma não supervisionada na análise pós-teste	64
4.31	Mapa com grupos de risco. Alto (vermelho), Médio (amarelo) e Baixo (Verde) para o treinamento não supervisionado no pós-teste	64
4.32	Mapas das variáveis usadas no treinamento não supervisionado da análise pós-teste	65
4.33	Ativações dadas pelos 22 pacientes com diagnóstico não conclusivo na análise pós-teste com treinamento não supervisionado	67
4.34	U-matriz para a rede SOM com treinamento auto-supervisionado no pós-teste	67
4.35	Índices DB e Silhouette para as agrupações do mapa treinado de forma auto-supervisionada na análise pós-teste	68
4.36	Mapa com grupos de risco. Alto (vermelho), Médio (amarelo) e Baixo (Verde) para o treinamento não supervisionado no pós-teste	68
4.37	Mapas das variáveis usadas no treinamento não supervisionado da análise pós-teste	69
4.38	Ativações dadas pelos 22 pacientes com diagnóstico não conclusivo na análise pós-teste com treinamento auto-supervisionado	71
4.39	Resultados para a rede Fuzzy-ART no pré-teste	71
4.40	Resultados para a rede Fuzzy-ART no pós-teste	73
4.41	Resultados para a variável idade binarizada	75
4.42	Resultados para a variável idade normalizada	76
4.43	Índices DB e Silhouette para os agrupamentos dos pesos da rede SOM com treinamento não supervisionado	77

4.44	Mapas agrupados divididos em grupos de risco com as ativações de cada grupo de mTB	78
4.45	Mapas das variáveis usadas no treino	79
4.46	Índices DB e Silhueta para os agrupamentos dos pesos da rede SOM com treinamento auto-supervisionado	80
4.47	Mapas agrupados divididos em grupos de risco com as ativações de cada grupo de mTB. Resultados para 3 <i>clusters</i> com treinamento auto-supervisionado	81
4.48	Mapas das variáveis para quando o treinamento foi realizado de forma auto-supervisionada	81

Lista de Tabelas

2.1	Desempenhos de testes diagnósticos	13
2.3	Trabalhos com Regressão Logística em TB extrapulmonar	23
2.4	Trabalhos com Redes Neurais Artificiais	27
3.1	Variáveis usadas em cada análise	37
3.2	Características dos pacientes da base de dados	38
3.3	Desempenho dos testes para diagnóstico de pTB.	38
3.4	Informações das variáveis para o grupo de mTB de certeza.	39
3.5	Informações das variáveis para o grupo de não mTB.	39
3.6	Informações das variáveis para o grupo de mTB de probabilidade.	40
4.1	Resultados da análise MCA para os dados no pré-teste	57
4.2	Resultados para a classificação em 3 grupos de risco no mapa na análise pré-teste não supervisionado	58
4.3	Resultados para a classificação em 3 grupos de risco no mapa na análise pré-teste auto-supervisionado	61
4.4	Resultados da análise MCA para os dados no pós-teste	63
4.5	Resultados para a classificação em 3 grupos de risco no mapa na análise pós-teste não supervisionada	63
4.6	Resultados para a classificação em 3 grupos de risco no mapa na análise pós-teste de forma auto-supervisionada	67
4.7	Resultados para a classificação em grupos de risco por uma rede Fuzzy-ART no pré-teste	71
4.8	Resultados para a classificação em grupos de risco por uma rede Fuzzy-ART no pós-teste	73
4.9	Resultados usando redes neurais para o apoio ao diagnóstico da pTB na análise pré-teste	74
4.10	Resultados usando redes neurais para o apoio ao diagnóstico da pTB na análise pós-teste	74
4.11	Informação da rede para a variável binarizada e seus resultados	75
4.12	Informação da rede para a variável binarizada e seus resultados	76

4.13 Resultados da análise MCA para os dados de mTB	76
4.14 Resultados para o mapa com 3 <i>clusters</i>	78
4.15 Resultados para o mapa com 3 <i>clusters</i> quando com treinamento auto- supervisionado	79
4.16 Resumo de resultados para apoio ao diagnóstico da mTB	80

Capítulo 1

Introdução

Nas últimas décadas, a inteligência computacional tem se constituído como uma ferramenta utilizada em muitos campos de aplicação da engenharia. O aprendizado em máquinas comporta-se como uma extensão das teorias originadas na década de 1960, permitindo, em geral, acesso à informação estatística de ordem superior (não linear) para a solução de problemas onde a estatística inferencial básica não consegue achar uma resposta satisfatória [1].

Dentro das aplicações da engenharia em que a inteligência computacional tem papel de destaque estão os chamados sistemas de apoio à decisão (SAD), os quais podem ser usados em sistemas econômicos, em sistemas de análise de crédito, em estudos de marketing, para focalizar a venda de produtos ou serviços, e também na área da saúde. Nesta área, as técnicas de inteligência computacional se mostram úteis em tarefas de apoio ao diagnóstico e prognóstico de doenças, como ajuda aos profissionais da saúde pessoal, onde os tempos e processos podem ser otimizados [2].

Modelos de relevância da informação disponível são também úteis, nos quais análises dos atributos, variáveis ou características disponíveis são observadas para determinar quais aportam mais informação e quais podem ser excluídas para melhorar o rendimento do sistema implementado. Além disso, em muitas aplicações, o problema da alta dimensionalidade dos dados não pode ser tratado sem ajuda de sistemas computacionais. O contrario acontece quando a quantidade de dados pode ser pequena demais, o que ocorre com frequência na área clínica. A inteligência computacional oferece ferramentas próprias que para confrontar esse tipo de condição [3].

Na formulação dos sistemas de apoio à decisão, o conhecimento do especialista é fundamental para a construção dos modelos. As teorias de aprendizado em máquinas e estatística complementam essa informação relevante que sempre vai aportar o especialista [2].

O presente trabalho mostra como uma ferramenta da engenharia, como é a inteligência computacional, é usada na implementação de um SAD para apoiar o

diagnóstico de tuberculose pleural (pTB) e meníngea (mTB). O sistema se baseia em informações de especialistas da área médica.

1.1 Motivação

A tuberculose (TB) é uma doença considerada como emergência mundial pela Organização Mundial da Saúde (OMS), uma vez que é a segunda causa de morte, depois da AIDS, produzida por agentes infecciosos. Em 2013, foram detectados 9 milhões de novos casos e 1,5 milhão de mortes por TB no mundo [4]. Estima-se que, aproximadamente, um terço da população no mundo tenha infecção pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* e possa desenvolver a enfermidade em qualquer momento, por exemplo, quando há imunodepressão.

Segundo a OMS, 95% das pessoas que possuem TB moram em países em desenvolvimento, nos quais as condições econômicas e sanitárias não são as mais adequadas para diminuir a transmissão da doença. Dentre os objetivos de desenvolvimento para o milênio da Organização das Nações Unidas (ONU) estão diminuir as taxas de mortalidade e incidência em 50% [4], quando comparado aos níveis de 1990, até 2015, e eliminar a doença (diminuir a taxa de incidência para um por milhão de habitantes), até 2050 [5].

Em 2012, no Rio de Janeiro, houve uma taxa de incidência de 72/100.000 habitantes e uma taxa de mortalidade de 4,6 por 100.000 habitantes. Essas taxas correspondem a 14.505 casos de TB de todas as formas notificados, e 739 óbitos [6]. Em 2013, o Brasil notificou 71.123 casos novos de TB, com uma incidência nacional de 35,4/100.000 habitantes. Esse valor teve uma redução de 20,4% comparado com dados de 2003, quando a taxa foi de 44,4/100.000 habitantes. Isto faz com que o Brasil ocupe a 17ª posição no mundo em número absoluto de casos, depois de países como Índia, China e África do Sul. Ao considerar o coeficiente de incidência, o Brasil ocupa a 22ª posição dentre 22 países [7] considerados prioritários para a OMS pela alta carga de doença.

Em relação a outros países da América Latina (AL), na Colômbia, foram notificados 12.062 casos confirmados em 2012, fazendo que esse país ocupe o quinto lugar com maior número de casos notificados na região. Desses, 81% (9.751) correspondem a TB pulmonar, 17,1% (2.080) correspondem a TB extrapulmonar, dos quais 11,1% (231) a TB meníngea. Nos últimos anos, a taxa de incidência tem permanecido constante entre 24 e 26 casos por 100.000 habitantes [8].

Considerando os dados mencionados, o diagnóstico correto e rápido da TB é prioridade, para diminuir sua incidência mundial, segundo as metas propostas pela OMS. Isto representa um desafio para países da região, onde os recursos são seriamente limitados, com pouco pessoal qualificado, laboratórios inexistentes e, às

vezes, sem comunicação com outras unidades de assistência à saúde, o que leva a um fenômeno mais grave em lugares afastados das grandes capitais.

O diagnóstico da TB pulmonar, forma mais comum da doença, é feito por meio do exame de escarro. Entretanto, nas formas extrapulmonares como a pleural, o exame de escarro é usualmente negativo, e outros materiais precisam ser obtidos, geralmente por procedimentos invasivos e custosos. Exames deste tipo devem ser evitados, pois os pacientes e as unidades públicas de saúde geralmente têm escassos recursos.

Uma das formas de TB extrapulmonar mais comum é a TB pleural e a forma mais grave da TB é a meningite tuberculosa. O diagnóstico destas duas formas de TB extrapulmonar representa um desafio [9]. Além da obtenção do material, necessita de procedimentos relativamente invasivos, a baciloscopia do material é frequentemente negativa, e mesmo técnicas mais sensíveis como as de biologia molecular falham em detectar a doença.

Existem problemas particulares para o diagnóstico da pTB por causa desses procedimentos invasivos, pois fazem com que os custos para o detecção da doença sejam maiores, ainda mais quando uma internação deve ser feita para obter o material necessário. Ao mesmo tempo, o procedimento resulta em desconforto e risco de complicações. A realização do procedimento requer a presença de um especialista, nem sempre disponível em regiões remotas. Finalmente, mesmo com esses exames, muitas vezes o diagnóstico não pode ser estabelecido com certeza [10].

Os problemas são ainda maiores no caso da mTB, que tem alta taxa de morbidade (pode deixar sequelas neurológicas graves) e letalidade, o diagnóstico é uma emergência. Procedimentos invasivos também são necessários aqui, e muitas vezes o tratamento deve ser começado antes de confirmar a doença. Um sistema mais rápido poderia ser muito útil nessas situações críticas.

A utilização de ferramentas da inteligência computacional, baseadas em técnicas de aprendizado de máquinas, pode auxiliar sobremaneira no diagnóstico neste tipo de situação. Assim, é possível aprender informações importantes dos dados existentes, e gerar modelos com generalização que podem apoiar a decisão do médico quando uma decisão sobre o tratamento precisa ser tomada sem acesso a exames ou quando os exames são inconclusivos.

Esses modelos que são dependentes das informações que possam se extrair dos dados apresentam problemas quando há pouca qualidade neles. De fato, a obtenção de dados clínicos na AL representa um desafio por causa dos poucos recursos existentes. Os precários sistemas de informação de hospitais e centros de saúde não permitem armazenar de forma adequada dados relevantes dos pacientes e suas doenças para estudar a sua relação e possíveis causas. Ademais, contribui para a incompletude de dados a falta de informação prestada pelo paciente ou a

interpretação e preenchimento inadequados do funcionário que colhe os dados e posteriormente introduz no sistema.

Pelo exposto, os SAD podem ajudar no diagnóstico dessas duas formas de TB de elevada relevância. Para isso, foram consideradas duas bases de dados. Uma constituída por informações de pacientes com suspeita de pTB num hospital de referência no Rio de Janeiro, que contem informações consistentes, do ponto de vista estatístico, e uma razoável qualidade quanto à sua completitude e confiabilidade (coletada por médicos e estudantes de medicina no âmbito de um projeto de pesquisa). Os pacientes foram internados para investigar a causa de um derrame pleural e cerca de um terço teve outros diagnósticos que não pTB. Uma segunda base de dados menor consistiu em informações de pacientes com diagnóstico clínico de mTB na Colômbia. Esta base continha menos pacientes e dados menos confiáveis e completos. Todos esses pacientes iniciaram tratamento para mTB, mas, ao longo da evolução, os médicos concluíram que não se tratava de TB.

O presente trabalho propõe um sistema para ajuda ao diagnóstico da TB pleural e meníngea, do ponto de vista da inteligência computacional, a qual aporta novas técnicas que podem ser implementadas de uma maneira simples e rápida contribuindo no rendimento dos procedimentos atuais que se aplicam em TB [3]. Técnicas e aplicações pouco analisadas foram aplicadas aos dois bancos de dados e seus resultados mostrados neste documento, com o objetivo de fornecer maior informação aos médicos que precisam tomar uma decisão quanto ao tratamento do paciente, evitar procedimentos invasivos, reduzir tempos, e analisar variáveis de interesse, que possam incrementar o estudo do diagnóstico das formas de TB mencionadas. O grupo de pesquisa que orienta o trabalho já analisou o apoio ao diagnóstico da pTB, mostrando bons resultados [11], mas o grau de incerteza da técnica utilizada e o papel de outras técnicas não foi explorado.

1.2 Objetivos

O primeiro dos objetivos desse trabalho é dar informação sobre a flutuação estatística da técnica utilizada previamente pelo grupo de pesquisa. No presente estudo, calculamos os intervalos de confiança da sensibilidade e da especificidade da técnica para mostrar os seus limites.

O segundo objetivo foi testar outras técnicas para o apoio ao diagnóstico da pTB. Inicialmente, abordamos todo o banco de dados de pessoas com suspeita de pTB. Aqui, as técnicas do SAD são implementadas tendo como prioridade a detecção da doença para o encaminhamento do paciente ao seu tratamento. Outra utilidade da técnica é reconhecer os que não têm a doença para encaminhá-los para outros testes mais específicos para confirmar o verdadeiro diagnóstico.

Um terceiro objetivo é de apoiar o diagnóstico de pacientes com características clínicas sugestivas da doença, com uma espera, que pode ser tão danosa, que o tratamento empírico é iniciado com bases exclusivamente nessas características clínicas. Para esses casos, as técnicas propostas auxiliam o médico com mais uma ferramenta para aumentar a probabilidade do diagnóstico. Para este fim, exploramos um banco de pacientes com diagnóstico empírico de mTB e pTB.

Para ajudar na visualização dos diferentes graus de risco para um certo diagnóstico, utilizamos mapas SOM, que pode ser útil para a equipe que toma a decisão de enviar o paciente para o tratamento da TB ou não.

1.3 Organização do documento

No capítulo 2, faremos uma descrição geral sobre a TB, mostrando as diferentes formas de apresentação da TB pulmonar e extrapulmonar, destacando a TB pleural e a meníngea. As características clínicas e epidemiológicas de cada uma delas são expostas e finalmente há uma breve descrição de como o diagnóstico é feito em cada caso.

Ao mesmo tempo nesse capítulo, tratamos o tema do diagnóstico da TB do ponto de vista de sistemas computacionais, descrevendo os trabalhos desenvolvidos nesta temática recentemente. Os trabalhos mais relevantes são discutidos como parâmetros de comparação para a proposta apresentada neste trabalho.

No capítulo 3, os métodos usados no presente trabalho são descritos, mostrando características dos dados usados e as técnicas de redes neurais supervisionadas e não supervisionadas. Utilizando duas bases de dados, uma do Rio de Janeiro e outra de Bogotá, os resultados para pTB e mTB respectivamente são mostrados no capítulo 4.

O capítulo 5 é dedicado às discussões geradas a partir dos resultados obtidos, comparando com técnicas antes usadas e mostrando algumas características relevantes da proposta quanto à sua implementação.

Finalmente, o capítulo 6 apresenta as conclusões extraídas da proposta e faz uma breve descrição dos trabalhos futuros que possam se encaminhar.

Capítulo 2

Revisão da literatura

Esta seção apresenta características importantes sobre a TB pulmonar e extrapulmonar, dando ênfase nas formas pleural e meníngea. Seu diagnóstico é tratado do ponto de vista de sistemas de apoio à decisão (SAD).

Finalmente, é feita uma descrição detalhada de trabalhos que tratam sistemas de apoio ao diagnóstico de TB, usando técnicas de inteligência computacional, especificamente regressão logística, árvores de decisão, redes neurais artificiais e sistemas fuzzy.

2.1 Tuberculose (TB)

Conhecida na antiga Grécia como “tísica pulmonar”, a TB é considerada como uma das mais frequentes infecções letais em homens de 18 até 35 anos. Como na maioria de doenças humanas no mundo, parece ter surgido na África do Leste, onde os primeiros homonídeos viveram há cerca de 500 mil anos. É possível que quando migraram da África há 35.000 a 89.000 anos tenham trazido a TB [12] [13].

Uma das evidências encontradas mais antigas da presença da doença causada por *M. tuberculosis* no homem data de cerca de 9.000 anos. O DNA foi isolado em remanescentes ósseos de mãe e filha enterradas no sítio submerso de Atlit-Yam, no Leste Mediterrâneo, datando de 9.250 a 8.160 anos [14].

Lesões de mal de Pott (TB vertebral deformante) dorsal em um esqueleto que data de 5.000 anos antes de Jesus Cristo foram encontradas em 1907 por Barthel [15]. Descobertas similares foram encontradas em múmias egípcias, mas documentos sobre isto são limitados e não há referências em papiros ou registros da época. Existem também documentos descrevendo a TB na Índia há 3.300 anos e na China há 2.300 anos [15].

No século XVII, a TB foi considerada como a “praga branca”, devido às suas consequências mortais em cidades europeias com população com precárias condições sanitárias. Em março de 1882, Robert Koch fez sua apresentação sobre o

descobrimto da bactéria que causa a TB, anunciando os postulados das doenças micro-bianas [15].

Historicamente, a TB está presente em regiões de precária situação socio-econômica, com altos índices de desnutrição e más condições de higiene e saúde pública [16, 17]. O risco de contrair TB pulmonar aumenta com o contato dos portadores da doença, em locais de grandes aglomerações. Exemplos destas condições podem ser vistas em prisões, comunidades carentes ou povoados indígenas.

Desde o começo do século passado, os esforços para a erradicação da TB têm sido multiplicados, orientados essencialmente à prevenção, detecção e tratamento de doença. Vacinas, melhorias na saúde pública, desenvolvimento de antibióticos e melhora das condições socioeconômicas ajudaram a diminuir a incidência e mortes na década de 1950. Nos anos 1980, a incidência foi muito baixa nos países desenvolvidos, mas o surgimento de novas cepas de bacilos resistentes aos medicamentos e a coinfeção com o vírus de imunodeficiência humana (HIV) favoreceram a recrudescência da TB, fazendo com que a OMS declarasse a TB como uma emergência mundial em 1993 [5].

Clinicamente, a TB pode se apresentar em vários órgãos, e se categoriza em duas formas: a TB pulmonar, que é a forma mais comum da doença, e a TB extrapulmonar, definida pelo órgão de acometimento, como pleura, meninge, ossos, pele, intestinos, rins ou o sistema nervoso, entre outros.

O presente capítulo tem como objetivo descrever os dois tipos de TB mencionadas anteriormente, tratando das características mais relevantes de cada uma, assim como do diagnóstico de cada uma delas. A TB pleural e meníngea são descritas no caso extrapulmonar e são de maior interesse neste trabalho.

2.1.1 Tuberculose pulmonar

A TB pulmonar é uma doença infecto-contagiosa transmitida por via aérea quando uma pessoa com a micobactéria tosse e elimina pequenas quantidades de escarro, disseminando o agente causador, conhecido como o bacilo *M.tuberculosis*, suspenso nas gotículas eliminadas. A importância da doença pulmonar, além da sua frequência, decorre desta ser a forma de transmissão, pois qualquer pessoa pode se contaminar quando respira próxima a um indivíduo com TB pulmonar bacilífera.

Atualmente, no mundo, uma de cada três pessoas tem o bacilo [5], mas isso não significa que essa pessoa possa contribuir para o contágio, já que isso acontece unicamente com pacientes que apresentam TB ativa [9]. Aproximadamente, 10% das pessoas com a TB latente podem desenvolver a TB ativa, 5% nos dois primeiros anos e 0,1% nos anos seguintes [16].

A progressão da TB latente para a forma ativa ocorre em situações particulares,

como medicação para suprimir o sistema imune, idade avançada ou condições precárias. Por exemplo, isto pode ocorrer quando o sistema imunológico está debilitado por diferentes causas, como visto em pacientes em tratamento de quimioterapia ou receptores de transplantes, pacientes que tomam imunodepressores ou pacientes com aids. Idosos e crianças são também susceptíveis à doença, assim como pro-fissionais de saúde mal nutridos, mineiros, indivíduos dependentes do álcool e outras drogas, ou portadores de doenças como a diabetes mellitus e algumas neoplasias malignas [17].

Características da tuberculose pulmonar

A infecção tuberculosa, conhecida como primo-infecção, costuma ser assintomática. O primeiro contato do bacilo com o organismo causa reações imunológicas de dois tipos: a imunidade celular protetora e a hipersensibilidade celular tardia [16]. A doença pode se manifestar algumas semanas após essa infecção primária ou ativa, quando o sistema imunológico está debilitado, resultando em TB primária ou ativa. Pelo contrário, quando o sistema de defesa do organismo está em condições normais, a infecção permanece latente. Eventualmente, esta última pode progredir para a doença, então chamada de TB pós-primária ou reativa, quando os sinais clínicos, bacteriológicos ou radiológicos começam a se apresentar.

Dos tipos de TB pulmonar, os que revelam sinais são a TB pulmonar primária ou pós-primária, quando as lesões tornam-se visíveis em exames radiológicos ou quando é possível determinar que o bacilo está infiltrado no pulmão. Enquanto a doença avança, mais sinais e sintomas aparecem. Um dos principais sintomas da TB pulmonar é a tosse, geralmente com expectoração, febre, cansaço, perda de apetite, sudorese noturna, debilidade, emagrecimento, dispneia, hemoptoicos (escarro com estrias de sangue) e hemoptise (eliminação de sangue pelas vias aéreas) [18].

O diagnóstico de TB pulmonar deve ser perseguido, pois sua evolução é muito variável, apresentando sintomas leves ou muitas vezes ausentes. Frequentemente, na fase inicial da doença, a suspeita baseia-se nas avaliações obtidas mediante radiografias de tórax. Em adultos, a grande maioria dos casos de TB pulmonar inicia-se com uma lesão no pulmão.

A TB pulmonar paucibacilar é definida como uma infecção com baixa quantidade de bacilos na expectoração. Isto constitui um problema na detecção, já que os métodos de diagnóstico clássicos da TB pulmonar não são aplicáveis nesses casos, que correspondem a uma alta porcentagem dos casos segundo a OMS [5].

Diagnóstico da tuberculose pulmonar

Quando se tem suspeita de TB pulmonar, amostras originadas no trato respiratório são necessárias, com coletas de escarro, escarro induzido ou lavado brônquio-alveolar [17].

A amostra de escarro é a mais usada para o diagnóstico da TB pulmonar e, segundo diretrizes da OMS, o exame prioritário é a pesquisa do bacilo ácido-álcool resistente (BAAR) nesse tipo de amostra. Esta técnica é pouco custosa, mas de pouca sensibilidade (50 – 80%). Devido a isso, é recomendável fazer duas coletas diferentes de escarro em momentos diferentes do dia, para aumentar a sensibilidade do método. Além disso, estudos que têm sido publicados mostram como, com técnicas de liquidificação e centrifugação, a sensibilidade também aumenta [18]. Recentemente, novos testes diagnósticos com base em amplificação e detecção automatizada do DNA do bacilo foram recomendados pela OMS devido às limitações da baciloscopia [19]. Entretanto, esses tipos de exames estão disponíveis em poucos centros médicos [19].

Em pacientes com suspeita de TB pulmonar, apresentando sintomas respiratórios e com achados radiográficos compatíveis com TB pulmonar, cuja pesquisa do BAAR falha em revelar a micobactéria, ou quando não se obtém escarro, surge um problema de difícil solução. Como alternativa, os métodos que usam cultura de bactérias são usados para o diagnóstico, confirmando-o, e ainda permitem detectar resistência do bacilo aos medicamentos [5]. O resultado da cultura, entretanto, não fica disponível por 15 a 60 dias, tempo vital para evitar agravamento da doença e manter a cadeia de transmissão.

Com essas informações, o médico ou tem um diagnóstico definitivo, ou decide iniciar o tratamento de prova anti-TB, ou utiliza técnicas mais invasivas, como biopsias de tecidos ou fluidos para documentar a TB e excluir outras enfermidades.

2.1.2 Tuberculose extrapulmonar

A TB extrapulmonar inclui o acometimento de órgãos como a pele, linfonodos, o sistema urogenital, ossos, fígado ou o sistema nervoso central, entre outros. A via de disseminação do bacilo até esses órgãos é hematogênica ou linfática [20].

Na TB extrapulmonar, a carga bacilar é escassa, o que torna difícil sua detecção nos materiais. Quando há TB pulmonar e extrapulmonar associadas, pode haver detecção dos bacilos no escarro; mas, em geral, é necessária a obtenção de materiais extrapulmonares por meio de procedimento médico-cirúrgicos [20]. Assim como no escarro e outras amostras respiratórias, esses materiais são submetidos à pesquisa de BAAR, cultura e testes de amplificação molecular. O aspecto histopatológico, com a presença de granulomas e necrose caseosa, é também muito sugestivo de TB. Embora

exames de imagem dos órgãos acometidos também ajudem, não permitem afirmar a causa da lesão observada. Pelo exposto, o diagnóstico da TB extrapulmonar se baseia em dados clínicos, radiológicos, anatomopatológicos e, muitas vezes, na resposta ao tratamento empírico.

A TB extrapulmonar é mais frequente na coinfeção com o vírus de imunodeficiência humana (HIV). A associação do HIV com a TB constitui um sério problema de saúde pública, aumentando a mortalidade em pacientes com as duas doenças [17].

Dentre todas as formas extrapulmonares, a pTB é uma das mais comuns [18]; por isso, esse será um dos focos do nosso trabalho. A mTB também foi objeto de nosso interesse, porque tem se tornado mais frequente nos últimos anos e por apresentar risco de sequelas graves e morte [20].

Tuberculose Pleural

A pleura é uma serosa que recobre os pulmões e cuja inflamação, por qualquer origem, pode causar derramamento de líquido no espaço pleural [10]. O espaço entre a pleura visceral (que está em contato direto com os pulmões) e a pleura parietal (que está em contato com a parede torácica) normalmente é virtual. Esse espaço é apenas lubrificado para permitir a mobilidade dos movimentos respiratórios.

A presença do líquido pleural é conhecida como derrame pleural e é indicativa de alguma doença que pode ser na pleura ou fora dela. As doenças da pleura são caracterizadas por um líquido pleural exsudativo, isto é, rico em células inflamatórias e proteínas. A análise desse líquido e de fragmentos do tecido pleural auxiliam o médico no diagnóstico das doenças pleurais.

Na pTB, há focos caseosos subpleurais de seis a doze semanas depois da primoinfecção. A presença do bacilo induz uma reação química que ativa os macrófagos e altera a permeabilidade dos vasos pleurais [21].

A pTB pode causar derrame pleural, como consequência da inflamação pleural granulomatosa aguda e extravasamento do líquido pleural das regiões subpleurais para o espaço pleural. Geralmente, é um derrame pequeno a moderado e unilateral, embora possa se apresentar com derrames massivos ou bilaterais, pouco frequentes [20, 22].

Alguns estudos mostram que a TB pulmonar pode estar associada à pTB em até 30% dos casos, como atesta a presença de BAAR no escarro espontâneo ou induzido [23].

Diagnóstico da tuberculose pleural

O diagnóstico da pTB é um desafio inclusive em regiões de alta prevalência, e nenhuma das técnicas usadas para detecção de TB tem boa acurácia [23–25]. A baciloscopia do líquido pleural costuma ser negativa e mesmo a cultura, além de ser demorada, tem sensibilidade de 50% apenas. Desta forma, a análise histopatológica do tecido pleural é geralmente a base do diagnóstico, mas exige um procedimento ainda mais invasivo do que a simples coleta do líquido (toracocentese): a biópsia da pleura para obtenção de fragmentos pleurais [24, 25]. Esse procedimento pode causar desconforto e complicações e por isso é feito em hospitais. Exigem internação de 24 horas para vigilância sobre as complicações possíveis e requer um médico especialista para sua realização.

Marcadores biológicos, como a adenosina deaminasa (ADA), podem permitir diagnosticar a pTB, embora, novamente, seus níveis elevados não sejam a demonstração do agente causal. A ADA é uma enzima secretada por monócitos ativados presentes no líquido pleural infectado pelo *M.tuberculosis*, mas também pode estar presente em níveis elevados em infecções purulentas crônicas da pleura (empiemas) e em linfomas. A determinação de ADA no líquido pleural tem uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 90%. Em países com alta incidência da pTB, usa-se frequentemente este exame para diagnosticar a doença, em até 99% dos casos [21, 24, 25].

Técnicas como a dosagem do interferon-gamma, produzido pelas células T, têm uma sensibilidade de 89% e uma especificidade de 97% [23, 24], com as mesmas limitações da ADA, já que sua presença, em níveis elevados, apenas mostra uma inflamação local e não a presença do bacilo.

Finalmente, as técnicas de amplificação do ácido nucléico (NAAT, *Nucleic Acid Amplification Test*), como a reação em cadeia da polimerase (PCR, *Polymerase Chain Reaction*), obtêm uma sensibilidade de 62% e uma especificidade de 98% [26, 27], quando comparadas à cultura como referência (padrão ouro). Isso significa que a técnica é boa para confirmar a doença quando o resultado é positivo, mas não para afastá-la, quando o resultado é negativo [25].

Tuberculose meníngea

Na mTB ou meningite tuberculosa, o bacilo *M. tuberculosis* infecta a meninge, sistema de membranas que recobrem o Sistema Nervoso Central (SNC). Como nas demais formas extrapulmonares, o bacilo pode chegar por disseminação hematogênica nas meninges. Isso resulta em formação de pequenos focos de lesões metastáticas caseosas, denominadas focos de Rich. Posteriormente, esses focos de Rich aumentam até a ruptura da região subaracnóide. A localização da região

expandida determina o grau de complicação no SNC [25, 26].

A mTB é uma doença frequentemente letal. Se não for tratada, leva ao coma e à morte. Mesmo quando tratada, mais de um terço dos pacientes podem terminar com sequelas neurológicas [25].

Diagnóstico da tuberculose meníngea

O diagnóstico da mTB é obtido pela análise do líquido céfalo-raquidiano (CSF, do inglês: *Cerebro Spinal Fluid*), coletado por punção lombar. A quantidade mínima de líquido deve ser de 1ml, preferencialmente de 5ml a 10ml [28].

Assim como o líquido pleural, por se tratar de uma reação inflamatória, o CSF, geralmente, tem altos níveis de proteína, baixos níveis de glicose (consumida pelas células imunológicas ativadas) e um elevado número de linfócitos. A pesquisa de BAAR no CSF é realizada, mas, como nas outras formas de TB extrapulmonar, é raramente positiva [29, 30]. A cultura para micobactérias tem melhor sensibilidade, como já descrito para as demais formas de TB extrapulmonar (e pulmonar), mas seu resultado pode demorar demasiadamente e comprometer o prognóstico. Para esta forma de TB extrapulmonar, os métodos NAAT automatizados como o Xpert MTB/RIF que têm alta sensibilidade e especificidade são recomendados [29]. Mais da metade dos casos não podem ser confirmados microbiologicamente em tempo hábil por exames clássicos e, onde não há disponibilidade de NAAT, os pacientes são tratados unicamente com base nos achados clínicos [30]. Testes como ADA fornecem alta sensibilidade, mas pouca especificidade, assim como nas outras formas de TB extrapulmonar. Testes baseados em NAAT podem ser usados em conjunto com testes ADA ou interferon-gamma para incrementar a sensibilidade [31]. O manejo da mTB é particularmente difícil: aqueles que têm coinfeção com HIV têm taxas de mortalidade de mais de 50%.

2.2 Sistemas de Apoio ao Diagnóstico

O diagnóstico de doenças se baseia, inicialmente, na anamnese (história clínica) e no exame físico dos pacientes. De posse destes dados, o médico, em geral, formula algumas hipóteses diagnósticas, cuja probabilidade aumenta ou diminui com a realização dos exames complementares [32, 33]. Esse processo é conhecido como o método Bayesiano [34]. Os resultados dos exames não são definitivos no processo diagnóstico pois, devido às características do paciente e do teste diagnóstico, podem ser falso-positivos (quando o paciente não tem a doença e o resultado indica a presença da doença) ou falso-negativos (quando o paciente tem a doença, mas o resultado do teste é negativo).

Um teste diagnóstico é tanto melhor quanto menos resultados falso-positivos e falso-negativos forem fornecidos. Segundo estas possibilidades, são características inerentes dos testes (Tabela 2.1):

- Sensibilidade: probabilidade de o teste ser positivo nas pessoas que têm a doença (proporção de testes positivos entre os doentes).
- Especificidade: probabilidade de o teste ser negativo nas pessoas que não têm a doença (1- proporção de testes negativos entre os que estão sem a doença).
- Acurácia: probabilidade de um teste prover resultados verdadeiros (positivos ou negativos) entre todas as pessoas, doentes ou não. Em função da prevalência da doença, temos ainda dois conceitos:
- Valor preditivo positivo (VPP): probabilidade de o paciente ter a doença mediante um teste positivo (proporção de verdadeiros positivos entre os testes positivos)
- Valor preditivo negativo (VPN): probabilidade do paciente não ter a doença mediante um teste negativo (proporção dos verdadeiros negativos entre o número de testes negativos).

Tabela 2.1: Desempenhos de testes diagnósticos

Teste	Doença Presente	Doença Ausente	Características em função da Prevalência
Teste Positivo	Verdadeiro-Positivo (VP)	Falso-Positivo (FP)	Valor Preditivo Positivo = $VP/(VP+FP)$
Teste Negativo	Falso-Negativo (FN)	Verdadeiro-Negativo (VN)	Valor Preditivo Negativo = $VN/(FN+VN)$
Características Inerentes	Sensibilidade $VP/(VP+FN)$	Especificidade $VN/(FP+VN)$	Acurácia $(VP + VN)/(VP+FN+FP+VN)$

Os testes diagnósticos com elevada sensibilidade são úteis nas fases iniciais como procedimentos de triagem [35], uma vez que podem detectar mais pacientes doentes. Testes com alta especificidade são preferidos para confirmar a doença após a triagem inicial, uma vez que excluem os pacientes que não têm a doença. Uma medida de equilíbrio entre sensibilidade e especificidade é proposta por Souza Filho et al [36], conhecida como o índice Soma-Produto (SP). O índice SP considera o produto da acurácia e a média geométrica entre sensibilidade e especificidade, e decresce rapidamente quando um dos dois valores é reduzido significativamente:

$$SP = \sqrt{\left(\frac{S + E}{2}\right)\sqrt{SE}} \quad (2.1)$$

onde S significa sensibilidade e E especificidade.

Eventualmente, os testes diagnósticos também podem ser usados no seguimento do tratamento do paciente, avaliando a gravidade ou extensão da doença, estabelecendo a evolução do paciente e sua provável cura.

2.2.1 Diagnóstico da TB

O diagnóstico da TB pulmonar ou extrapulmonar se baseia na história clínica, exame físico e os seguintes testes diagnósticos principais:

- **Baciloscopia:** amostras clínicas, mais frequentemente escarro espontâneo, são usadas para identificar as micobactérias através de colorações específicas para detecção de bacilos ácido-álcool resistentes. Um problema constante é que as micobactérias não tuberculosas podem ser detectadas no escarro de pessoas com outras doenças, principalmente em pacientes imunodeprimidos, como é o caso dos pacientes com aids [17, 18]. No caso da TB extrapulmonar, para se detectar BAAR, em geral é necessário tecido do órgão acometido obtido por biópsias. A sensibilidade do exame também é baixa nessas situações, e, como no escarro, a presença do BAAR não confirma necessariamente *M. tuberculosis* [17, 18]. Uma desvantagem adicional é que as micobactérias mortas podem também ser coradas. Entretanto, a quantidade de bactérias pode ser estimada no exame, cujo resultado é dado em cruces ou, quando escassas (≤ 10 /campo), em número de bactérias/campo examinado ao microscópio. Desta forma, o exame tem sido utilizado no acompanhamento do paciente com TB pulmonar, posto que espera-se uma redução substancial do número de cruces ao longo do tratamento, com negatificação no 2º mês [14, 15].
- **Cultura:** a partir também de amostras respiratórias, de líquido ou de tecido acometido, pode-se realizar a cultura para micobactérias, que apresenta uma sensibilidade melhor, entre 70% até 99%, com a vantagem de reconhecer a espécie de micobactéria existente usando testes bioquímicos ou genéticos [17, 18] e o padrão de sensibilidade às drogas tuberculostáticas. Para este fim, o cultivo é replicado e seu crescimento em meio de cultura, na presença de antibióticos, testado. Esse método é chamado de teste de susceptibilidade às drogas (conhecido no Brasil como TS e, na língua inglesa, como DST). A desvantagem da cultura é o tempo necessário para a obtenção do resultado; uma vez que as micobactérias são germes de crescimento lento, o resultado varia entre 15 e 60 dias, tempo em que a doença pode se disseminar e ser

transmitida e, em pacientes com HIV, também pode ser fatal [22]. A cultura é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de qualquer forma de TB, pois seu resultado só é positivo se houver germes viáveis (vivos) e dificilmente será negativa no paciente com a doença. Enquanto que, para que a baciloscopia seja positiva, são necessários pelo menos 10.000 bacilos/mL, para a cultura, bastam 10 bacilos/mL [17–19].

- Radiografia de tórax: é um exame auxiliar, onde imagens sugestivas podem aumentar a suspeita da doença. Sua função principal consiste na exclusão de outra doença pulmonar. Como desvantagens estão o custo do exame e a logística necessária para poder realizar o mesmo [17]. Entretanto, como muitas unidades básicas de saúde têm aparelhos de raios X, o exame é muito utilizado. Outros exames mais sofisticados de imagem, como tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética, também podem identificar cavernas e outras imagens sugestivas de TB. Entretanto, assim como a radiografia simples, não selam o diagnóstico.
- Teste Xpert MTB/RIF: Mais recentemente, em 2010, a OMS aprovou e recomendou o uso de um teste automatizado que pode identificar o *M. tuberculosis* a partir do seu DNA e a resistência à rifampicina (RIF) [19]. O teste usa um método de amplificação via PCR, identificando, de forma genética, a micobacteria. A desvantagem do método é o seu custo, embora varias avaliações econômicas em diferentes cenários tenham demonstrado que, comparado à baciloscopia, o teste é custo-efetivo [37]. O resultado pode se dar em aproximadamente duas horas [19, 37] e o exame é quase que inteiramente automatizado, exigindo muito pouco treinamento dos técnicos. O teste é facilmente implementável em unidades básicas de saúde (tem o tamanho de uma máquina doméstica de café expresso) [38], e tem sensibilidade e especificidade muito elevadas (88% e 98%), mesmo em amostras com baciloscopia negativa, nas quais a sensibilidade atinge 70%, com uma única amostra [39]. Infelizmente, em espécimes extrapulmonares, a sensibilidade do teste é muito baixa [26].
- Outros métodos biomoleculares, também recomendados pela OMS no diagnóstico da TB, são os ensaios moleculares LPA (do inglês: *Molecular Line Probe Assay*), os quais são recomendados para uso em espécimes de baciloscopia positiva com o bacilo *M. tuberculosis* isolado. Esses métodos também requerem pelo menos três salas separadas para evitar contaminação cruzada pelo DNA [40].

2.2.2 Sistemas de Apoio ao Diagnóstico na TB

Diante das limitações do diagnóstico da TB apresentadas na secção anterior, diferentes alternativas têm sido desenvolvidas com base na combinação da informação de testes clínicos e resultados de exames, usando modelos estatísticos. Esses modelos podem ser vistos como sistemas que representam o problema do diagnóstico, extraídos de bases de dados consistentes, e que atuam como sistemas de apoio à decisão (SAD), que é tomada por um médico.

Com a ajuda destes SAD, e de ferramentas da inteligência computacional, é possível melhorar as tarefas de diagnóstico, assim como administrar mais eficientemente as políticas públicas de saúde [2, 3].

Os modelos estatísticos propostos para desenvolver tarefas de SAD são listados a seguir:

- **Regressão Logística:** técnica bastante usada para obter modelos estatísticos a partir de um conjunto de observações. O objetivo é obter uma predição, geralmente binária, a partir de uma série de variáveis explicativas contínuas e/ou binárias. A limitação desta técnica aparece quando não se tem uma grande quantidade de dados para obter o modelo, devido ao rigor da estatística empregada [41].
- **Redes Bayesianas:** técnica baseada em grafos para a representação de modelos através das variáveis aleatórias existentes e sua dependência condicional. Assim, é possível estabelecer uma relação probabilística entre as doenças e sintomas, obtendo a conexão causa-efeito entre as variáveis em estudo, que são usadas em ferramentas de apoio ao diagnóstico médico. A complexidade destes modelos é uma clara desvantagem, uma vez que são necessárias as probabilidades condicionais e a priori de todas as variáveis explicativas, o que pode ser muito difícil de se obter em aplicações com grande número de variáveis [42].
- **Árvores de Decisão ou Classificação:** técnica que procura particionar o conjunto de dados até que cada subconjunto do particionamento contenha casos iguais [43]. O resultado é obtido por um modelo gráfico estruturado, compacto e que descreve, de forma clara a classificação do conjunto de variáveis. Os problemas desta técnica são vistos quando são necessárias árvores de decisão grandes, onde podem surgir sub-árvores iguais com diferentes caminhos. Outra desvantagem acontece quando se tem um número maior de decisões a serem tomadas, onde mais nós devem ser percorridos, caso no qual a acurácia da técnica é menor [43].

- **Redes Neurais Artificiais:** são modelos que se inspiram na estrutura e funcionamento do cérebro, baseados na interconexão de unidades de processamento chamados neurônios, e que podem adquirir conhecimento através da experiência. Podem ser divididas em redes neurais artificiais de treinamento supervisionado e não supervisionado. Uma desvantagem da técnica está no ajuste de parâmetros, que são únicos para cada problema. Isto é solucionado por métodos heurísticos que conseguem sintonizar a rede [44].

2.3 Revisão da Literatura dos SAD na TB

Tomando como base as vantagens e desvantagens das técnicas acima enumeradas, aplicações de modelos estatísticos e de inteligência computacional têm sido realizadas também para o problema do diagnóstico da TB. A seguir, será apresentada uma revisão da literatura, diferenciando entre as tecnologias usadas para a implementação do SAD. Como 1993 foi um ano fundamental, pois começaram os esforços para controlar a doença, consideramos trabalhos publicados após essa data.

2.3.1 SAD baseados em regressão logística

A regressão logística é muito utilizada na literatura médica e epidemiológica para analisar a relação das variáveis com a doença ou desfecho em questão [41]. A Tabela 2.2 apresenta, em ordem cronológica, os trabalhos desenvolvidos que tratam o tema do diagnóstico da TB usando principalmente análises com regressão logística univariada ou multivariada. Informações sobre o número de variáveis inicialmente tratadas, variáveis relevantes, o país de estudo e o valor máximo para os resultados de sensibilidade e especificidade são apresentados.

Tabela 2.2: Trabalhos com Regressão Logística

Autor	Ano	N^1	B^2	País	Variáveis Relevantes	Se* Min Max	Es** Min Max
Scott [45]	1994	-	86	USA	Informação positiva do teste de tuberculina, lugar de nascimento, perda de peso são e achados em radiografias	81	
Cohen [46]	1994	21	208	USA	Informações de sintomas como tosse e perda de peso, e informações de baciloscopia com achados típicos em radiografias	73 79	63 69
Bock [47]	1996	27	295	USA	Informações de radiografias como infiltração no lóbulo superior e cavidade pulmonar, conhecimento sobre TB ativa prévia, resultado positivo para teste tuberculínico prévio e resultados prévios de terapia preventiva para isoniazida	81 91	65
Mylotte [48]	1997	-	296	USA	Características de moradia, achados de radiografias e histórico de perda de peso, foram variáveis determinantes para obter o modelo de predição	86	86

Continua na seguinte página

Autor	Ano	N^1	B^2	País	Variáveis Relevantes	Se* Min Max	Es** Min Max
Samb [49]	1997	18	182	Tanzânia	Presença de tosse mais de 21 dias, dor no peito a mais de 15 dias, ausência de expectoração ausência de falta de ar	43 85	67 86
Gaeta [50]	1997	17	103	USA	Status HIV, histórico de uso de drogas injetadas, achados radiológicos, resultado teste tuberculínico, exposição a TB, TB prévia ou hemoptise	72 96	14
Redd [51]	1997	26	141	USA	Informações sobre radiografias anormais, temperatura acima de 38°C, moradia e histórico de TB (teste tuberculínico positivo, TB ativa ou exposição à TB)	56 96	43 44
Selwyn [52]	1998	30	229	USA	Informação de tosse durante sete dias e sudorese às noites	33 86	
Tattevin [53]	1999	18	211	França	Achados de radiografias e sintomas típicos	71	52
Aris [54]	1999		178	Tanzânia	Reação Mantoux, efusão pleural, lesão de Kaposi, linfadenopatia, linfonodos emaranhadase infiltrações em regiões média e alta achadasem radiografias	84	
Wisnivesky [55]	2000	18	112	USA	Sintomas como tosse, febre, hemoptise, dificuldade para respirar, resultado do teste tuberculínico e achados em radiografias no lóbulo superior do pulmão	95 100	33 59
Cobo [56]	2001	20	274	Espanha	Antecedentes de uso de drogas injetadas, sintomas típicos como febre, sudorese e perda de peso por mais de duas semanas, prévia terapia antituberculosa, linfadenopatia e resultado ao teste de baciloscopia positiva	69 97	56 67
Kanaya [57]	2001	26	188	USA	Ausência de cavitação, a falta de tosse, presença de soropositividade para o HIV, contagem de células CD4 > 200 / mL, e idade > 40 anos	75 94	
Mello [58]	2001	23	551	Brasil	Variáveis clínicas como idade, escarro e emagrecimento, e informação radiológica	64 71	58 76
Bailey [59]	2002	10	292	USA	Informações do resultado da baciloscopia, cavitação em radiografia, e variáveis adicionais como raça, sexo, idade, e o número de horas exposto ao contato com o bacilo a través de outras pessoas	89 96	29 36
Kopakka [60]	2003	37	198	USA	Nascimento em um país de alto risco quanto a TB, contato próximo com pais com TB e Sexo masculino	81 92	53 97
Mohammed [61]	2004	> 5	129	África do Sul	Clínicas como perda de peso, tosse, sudorese às noites ou febre	68 100	81 93
Wisnivesky [62]	2005	13	516	USA	Sintomas e fatores de risco, resultado positivo ao teste tuberculínico, dificuldade para respirar, febre maior a 39°C, crepitações em exame físico e informação da radiografia de peito no lóbulo superior	74 100	31 40
Doveren [63]	2005	> 20	276	Holanda	Presença de sintomas clínicos e linfonodos	9,8 97	39 99
Mello [64]	2006	23	551	Brasil	Achados típicos radiológicos, presença de escarro, perda de peso e idade, que foi dividida em três grupos (maiores do que 60 anos, entre 26 e 60 anos e menores do que 25 anos)	62 71	58 76
Fournet [65]	2006	20	1633	Brasil	Achados radiológicos sistematicamente, usados em primeiros estágios da doença	56 74	60 75
Solari [66]	2008	26	345	Peru	Idade, perda de peso, histórico de TB e informação radiológica como padrão miliar, cavidades e infiltrações no lóbulo superior do pulmão	93 95	36 42
Soto [67]	2008	17	262	Peru	Hemoptise, perda de peso, idade maior do que 45 anos, expectoração, e radiológicas como infiltrado apical	70 93	50 82

Continua na seguinte página

Autor	Ano	N^1	B^2	País	Variáveis Relevantes	Se* Min Max	Es** Min Max
					e miliar		
Bollman [68]	2009	10	417	Brasil	Achados radiológicos como cavitações e infiltrações miliares	34 86	
Yimer [69]	2009	11	1006	Etiópia	Tosse pelo menos os últimos 30 dias, histórico de TB prévio, dependência econômica		
Ngadaya [70]	2009	9	749	Tanzânia	Mais de uma visita ao médico, status HIV ou aids	51 81	18 48
Zhang [71]	2010	9	514	China	Idade, sexo, o uso de drogas injetadas, histórico de contato com a TB, índice de massa corporal maior do que 18, linfadenopatia, e CD4 > 50 células/microL	87	56
Sun [72]	2010	9	125	China	Sexo, lugar de nascimento, histórico de vacinação, e contato próximo com pessoas que tenham TB	89 95	70 94
Nguyen [73]	2011	5	1204	Vietnam	Informações radiológicas e cultura baseada em escarro	50 100	24 100
Powell [74]	2011	5	956	Vietnam	Pessoal do hospital, sem diferenças quanto ao departamento onde trabalham		
Swai [75]	2011	-	467	Tanzania	Altas taxas na frequência respiratória, baixa contagem de eosinófilos, e mistura de anemia e cavitações em achados radiológicos	38	
Alavi-Naini [76]	2012	16	350	Irã	Sudorese às noites, histórico familiar de TB, presença de achados radiológicos típicos, a contagem de leucócitos maior a 1100 células/ml e a VHS maior do que 45 mm/hora	97	74
Shu [77]	2013	28	140	China	Idade de 67 anos, DcR3 acima de 1,14 ng/ml, PFE2 acima de 0,35 ng/ml e lipoxina acima de 1,82 ng/ml	71 99	72 87

N^1 : Número de variáveis usadas inicialmente; B^2 : Tamanho da base de dados; Se*: Sensibilidade; Es**: Especificidade

Apoio à TB pulmonar usando regressão logística

Primeiro, serão analisados os trabalhos que tiveram como objetivo tratar do diagnóstico da TB pulmonar [45–78]]. Esses estudos têm como padrão geral obter uma regra que apoie o diagnóstico, analisando as variáveis consideradas na entrada, para determinar quais as mais importantes.

Realizar uma comparação direta um a um dos estudos listados representa um desafio, cada estudo apresenta diferentes variáveis. Além disso, os dados usados em cada estudo variam de acordo com o objetivo do trabalho, como por exemplo, o número de pacientes no estudo, critérios de inclusão e exclusão, o intervalo de tempo considerado para incluir pacientes, e outras características que fazem com que seja difícil analisá-los como um grupo. De qualquer forma, uma meta-análise está fora do escopo do presente trabalho.

Para poder analisar os trabalhos encontrados, primeiro serão agrupados aqueles que têm como principal objetivo obter modelos ou regras práticas para isolamento de pacientes com suspeita de TB. Posteriormente, trabalhos que obtêm modelos de predição para a doença, através de escores ou regras. Agrupamentos menores serão

estudados quando o objetivo é analisar os casos de TB com baciloscopia negativa, com pacientes com coinfeção de HIV ou diferenciação entre TB ativa e latente. Finalmente casos mais particulares serão descritos, com seus principais achados.

Como características importantes para apoiar ao diagnóstico da TB pulmonar, uma primeira aplicação está em gerar regras ou modelos para isolar pacientes com suspeita de ter a doença. Alguns trabalhos [45, 47, 50, 51, 62] desenvolveram pesquisa nessa linha. Dos diferentes estudos, as variáveis mais relevantes em cada um são: informação positiva do teste de tuberculina, lugar de nascimento, perda de peso e achados em radiografias [45]. Preditores similares significativos, como as informações de radiografias com infiltração no lóbulo superior e cavidade pulmonar, conhecimento sobre TB ativa prévia, resultado positivo para teste tuberculínico prévio e resultados prévios de terapia preventiva para isoniazida foram achados em [47]. Outro estudo achou que coinfeção pelo HIV, histórico de uso de drogas, achados de radiografias, contato recente ou TB pulmonar prévia foram os fatores mais relevantes para produzir uma regra para isolamento de pacientes [50].

Considerando o alvo de isolamento, um instrumento para tomar uma decisão rápida para isolamento de pacientes foi desenvolvido em [51]. O estudo achou como variáveis relevantes: informações sobre radiografias anormais, temperatura acima de 38°C, moradia e histórico de TB (teste tuberculínico positivo, TB ativa ou exposição à TB). Finalmente, outro dos estudos analisados, um modelo para isolar pacientes baseado em escores, foi proposto com inicialmente 13 variáveis. O modelo conseguiu bons resultados usando unicamente informações de sintomas e fatores de risco, resultado positivo ao teste tuberculínico, dificuldade para respirar, febre maior a 39°C, crepitações em exame físico e informação da radiografia de peito no lóbulo superior [62].

Uma aplicação similar ao isolamento de pacientes foi proposta em [46, 48, 53, 55, 56, 58, 59, 62, 64, 66, 77], onde foi procurada uma regra ou escore para predição em pacientes com suspeita da doença. Há algumas controvérsias nos estudos publicados até o presente. Por exemplo, não foi encontrada uma relação com o status HIV e fatores de risco sociais para pacientes com TB em [46]. Nesse estudo, as variáveis explicativas mais relevantes são: informações de sintomas como tosse e perda de peso, e informações de baciloscopia com achados típicos em radiografias [46]. Também a baciloscopia foi relevante em [48], que, com informações de características de moradia, achados de radiografias e histórico de perda de peso, formam um conjunto de variáveis determinantes para obter o modelo de predição. Um escore para predizer a doença baseado, principalmente, em achados de radiografias e sintomas típicos foi proposto em [53], mas com os resultados inferiores, quando comparado aos obtidos em [48].

Fatores de risco relacionados com pacientes que têm cultura positiva foram

estudados em [55]. Variáveis com informações de sintomas como tosse, febre, hemoptise, dificuldade para respirar, resultado do teste tuberculínico e achados em radiografias no lóbulo superior do pulmão foram as mais relevantes.

Importantes diferenças com outros métodos descritos em [47, 62] foram encontradas em [56]. Entre elas estão a relação de pacientes coinfectados com HIV, inclusão de casos com TB extrapulmonar e o uso de apenas cinco variáveis para desenvolver o modelo (antecedentes de uso de drogas injetáveis, sintomas típicos como febre, sudorese e perda de peso por mais de duas semanas, terapia antituberculosa prévia, linfadenopatia e resultado positivo da baciloscopia). Outro estudo muito completo sobre TB pulmonar paucibacilar foi desenvolvido [58]. As variáveis de relevância para a detecção da doença têm a ver com variáveis clínicas como idade, escarro e emagrecimento, e informação radiológica. Informações do resultado da baciloscopia, cavitação em radiografia, e variáveis adicionais como raça, sexo, idade, e o número de horas exposto ao contato com o bacilo através de outras pessoas foram também usadas como variáveis relevantes em um estudo mais atual [59].

Uma regra de predição clínica para obter os casos de TB positivos foi encontrada em [66]. O modelo final usou unicamente informações da idade, perda de peso, histórico de TB e informação radiológica, como padrão miliar, cavidades e infiltrações no lóbulo superior do pulmão. Também, em [61] estudaram o uso de biomarcadores para o diagnóstico da TB. Nesse caso, usando o teste de interferon-gamma com biomarcadores como o receptor chamariz 3 (DcR3), prostaglandinas (PGE2) e lipoxina, conseguiram um modelo com sensibilidade de 95%. O melhor corte para obter a maior área baixo da curva ROC (do inglês, *Receiver Operative Curve*) foi de uma idade de 67 anos, DcR3 acima de 1,14 ng/ml, PFE2 acima de 0,35 ng/ml e lipoxina acima de 1,82 ng/ml.

Estudos fazendo ênfase em dados de pacientes com baciloscopia negativa foram tratados em [57, 64, 67, 76]. Por exemplo, foi descoberto que uma ausência de cavitação, a falta de tosse, presença de soropositividade para o HIV, contagem de células CD4 ≥ 200 / mL, e idade ≥ 40 anos são bons preditores para pacientes com TB com baciloscopia negativa sem importar a prevalência da doença na região de estudo [57]. Outro estudo usou modelos com regressões logísticas multivariadas e árvores de classificação [64], foram encontradas como mais relevantes: achados típicos radiológicos, presença de escarro, perda de peso e idade, que foi dividida em três grupos (maiores do que 60 anos, entre 26 e 60 anos e menores que 25 anos).

Também, no mesmo tópico, usando técnicas de bootstrapping para validar a regressão [67], encontraram que os melhores preditores clínicos para pacientes com TB com baciloscopia negativa foram: hemoptise, perda de peso, idade maior a 45 anos, expectoração, e radiológicos como infiltrado apical e miliar. Nesse único estudo

tentou-se obter um equilíbrio entre as medidas de sensibilidade e especificidade simultaneamente. Finalmente, foi mostrado que sudorese noturna, histórico familiar de TB, presença de achados radiológicos típicos, a contagem de leucócitos maior que 1100 células/ml e a velocidade de hemossedimentação (VHS) maior do que 45 mm/hora são os melhores preditores para detectar a doença [76].

Fazendo uma análise de pacientes com status HIV positivo, encontramos os trabalhos [52, 61, 71, 73]. Um estudo verificou que unicamente com informação de tosse durante sete dias e sudorese noturna era possível diferenciar três causas de pneumonia comum, entre elas TB, mas com uma sensibilidade de 33% [52]. Usando uma simples enquete com informações de duas ou mais variáveis clínicas como perda de peso, tosse, sudorese noturna ou febre, é possível indicar terapia preventiva para pacientes com co-infecção pelo HIV positivo [61]. Fazendo um estudo com mais detalhe, em [71] foi trabalhada informação de pacientes assintomáticos. Em um modelo de regressão logística, as variáveis mais relevantes foram: idade, sexo, o uso de drogas injetáveis, histórico de contato com a TB, índice de massa corporal menor do que 18, linfadenopatia, e $CD4 \geq 50$ células/microL. Usando um modelo multivariado com informação sobre linfadenopatia periférica, os resultados mantêm a significância estatística. Também foi encontrado que os melhores preditores para TB em pacientes com coinfeção pelo HIV foram as informações radiológicas e cultura de escarro (sensibilidade de 21%) [73]. Ao combinar os achados radiológicos com a contagem de células CD4+, foi obtido um melhor resultado (sensibilidade de 100%), concluindo-se que a baciloscopia não é uma ferramenta útil para a detecção de TB nesse tipo de pacientes.

Podemos ainda citar alguns estudos particulares, onde se mostra as diferentes abordagens para encontrar informações de apoio ao diagnóstico em diferentes países [49, 50, 54, 65, 68–70, 72, 74, 75, 78]. Os trabalhos são variados quanto à aplicação, alguns tratam pacientes com baciloscopia negativa [49, 54], outros pertencem a casos brasileiros específicos em prisões [65] e cidades de pouca incidência [68]. Também, outros estudos tratam o tópico que têm a ver com pessoal médico e a infecção adquirida do contato em centros médicos [70, 74]. Em crianças [72], preditores para a doença foram o contato próximo com TB, vacinação, sexo e lugar de nascimento. Para pacientes vivendo com HIV, [75], a baciloscopia é pouco sensível, ainda menos do que na população sem a coinfeção. Altas taxas na frequência respiratória, baixa contagem de eosinófilos, anemia e cavitações são preditores de cultura positiva em casos de baciloscopia negativa.

Poucos estudos compararam as regressões logísticas com outros métodos de classificação, como árvores de decisão [58, 64], mostrando que os modelos com regressão logística multivariada obtiveram melhores resultados quanto à sensibilidade e os modelos de árvores de decisão obtêm modelos com maior

especificidade.

Fazendo um resumo de alguns estudos tratados na presente seção, Wisnivesky *et al* (2005) realizaram uma revisão baseada em regras de predição em diagnóstico de TB pulmonar. As palavras usadas pelos autores na sua busca foram: diagnóstico, regra de predição, preditores clínicos, sensibilidade, especificidade e isolamento. De um total de 439 artigos encontrados foram incluídos nove. Mais da metade dos trabalhos sugerem a prova tuberculínica (TST do inglês *Tuberculin Skin Test*) e a presença de febre como os melhores preditores de TB. Todos os trabalhos incluíram informações de exames radiográficos. A sensibilidade dos modelos variou de 81% a 100% e a especificidade de 19% a 84% [78].

Tabela 2.3: Trabalhos com Regressão Logística em TB extrapulmonar

Autor	Ano	Forma de TB	N^1	B^2	País	Variáveis Relevantes	Se* Min Max	Es** Min Max
Richter [79]	1994	Pleural		118		Proteína em líquido pleural maior do que 50g/l e ADA maior do que 10 U/l	37 85	
Kumar [80]	1999	Meníngea	30	132	Índia	Leucócitos em CSF menor a 50%	77 98	87 98
Thwaites [81]	2002	Meníngea	26	357	China	Idade, histórico de TB, contagem de leucócitos no sangue e no CSF	57 88	
Ganhei [82]	2004	Pleural	> 5	88	Irã	Níveis de Lactato desidrogenase (LDH) e relação de linfócitos neutrófilos em líquido pleural para sensibilidade e de ADA e LDH para especificidade	28 100	17 100
Qiu [83]	2006	Pulmonar Pleural	34	2226	USA	Idade maior de 64 anos com doenças hepáticas		
Youssef [84]	2006	Meníngea				Duração da história clínica superior a 5 dias, dor de cabeça, contagem de leucócitos no líquido cefalorraquidiano (CSF) inferior a 1000/mm ³ , aparência cristalina do CSF, proporção de linfócitos maior do que 30% e conteúdo de proteína maior do que 100mg/mL		
Neves [85]	2007	Pleural	12	215	Brasil	Modelo 1: ADA Modelo 2: ADA, contagem de linfócitos e contagem de leucócitos no líquido pleural	91 95	93 97
Torok [86]	2007	Meníngea	5	205	Vietnam	Parâmetros no CSF	87 99	68 74
Lin [87]	2009	Pulmonar	17	766	China	Pessoas jovens, do sexo feminino, sem diabetes e com doenças terminais no rim		
Moghtaderi[88]	2009	Meníngea	22	191	Irã	Duração da doença antes do diagnóstico maior ou igual a 5 dias, idade maior a 30 anos, número de leucócitos no CSF maior ou igual a 1000 por cada 10 ³ células/ml e linfócitos no CSF maior ou igual a 70%	84 88	
Demirer [89]	2012	Pleural	> 7	251	Turquia	Idade menor do que anos e um líquido pleural, ADA > 35U/l	60 94	38 85
Pasco [90]	2012	Meníngea	12	91	Filipinas	CSF anormal	57	69
Luma [91]	2013	Meníngea	17	54		Dor de cabeça, células mononucleares no CSF e hidrocefalia		

N^1 : Número de variáveis usadas inicialmente; B^2 : Tamanho da base de dados; Se*: Sensibilidade; Es**: Especificidade

Apoio à pTB usando regressão logística

Com respeito às aplicações para o apoio da TB extrapulmonar, especificamente pleural e meníngea, a tabela 2.3 mostra características desses estudos. Modelos que compararam a TB pleural com a pulmonar [83, 87] mostraram que a infecção por HIV esteve significativamente associada às duas formas de TB, sendo a TB pleural mais aguda com mais sintomas e febre sintomática por mais dias. Concluiu-se que a TB pleural/pulmonar é mais grave e tem uma maior mortalidade em um período de seis meses, e é mais provável nos pacientes maiores de 64 anos com doenças hepáticas [83]. Fumar também é um fator de risco comum nas duas formas de TB [87]. O estudo sugere também que pessoas jovens, do sexo feminino, sem diabetes e com doenças terminais no rim têm maior de risco para a TB extrapulmonar.

O diagnóstico de TB em pacientes com derrame pleural em uma área de recursos limitados também foi analisado [79]. A maior taxa de detecção da doença foi obtida usando exame histopatológico (85%) seguido da cultura do tecido pleural (37%), obtendo marcadores como proteína em líquido pleural maior do que 50g/l e ADA maior do que 10 U/l. Outro estudo para a pTB mostra que os níveis de lactato de desidrogenase (LDH) e a relação de linfócitos/neutrófilos no líquido pleural são preditores para modelos de detecção da doença com sensibilidade alta. Quando são requeridos modelos com alta especificidade, os melhores preditores são os níveis de ADA e de LDH [82].

No Brasil, modelos com base na regressão logística para predição de TB pleural usando informações clínicas e laboratoriais foram explorados [85]. Foram propostos três modelos relevantes: o primeiro usando unicamente o teste de ADA, o segundo modelo usando três variáveis (ADA, contagem de linfócitos e contagem de leucócitos no líquido pleural) e um terceiro modelo usando cinco variáveis na análise. Finalmente, um modelo encontrou como variáveis relevantes para discriminar a TB em pacientes com derrame pleural idade menor que 47 anos e um líquido pleural $ADA > 35U/l$ [89].

Apoio à mTB usando regressão logística

Um dos primeiros trabalhos que analisaram o problema do diagnóstico da mTB foi realizado com informações de crianças. Usando unicamente uma variável para a discriminação (CSF menor que 50%), foi possível obter uma sensibilidade de 98,4% e uma especificidade de 43,5%. A baciloscopia do CSF foi negativa em todos os pacientes [80].

Outro trabalho usou árvores de classificação, obtendo uma sensibilidade de 86% e especificidade de 79%. Usando um modelo de regressão e regressão logística multivariada, foram encontradas três variáveis preditoras: idade, histórico de TB,

contagem de leucócitos no sangue e no CSF [81].

O diagnóstico diferencial entre TB meníngea e meningite bacteriana aguda pode ser feito usando seis variáveis clínicas e resultados de laboratório como variáveis preditivas no modelo: duração da história clínica superior a 5 dias, dor de cabeça, contagem leucócitos no CSF inferior a 1000/mm³, aparência cristalina do CSF, proporção de linfócitos maior do que 30% e conteúdo de proteína maior do que 100mg/mL [84]. Usando árvores de classificação e regressão logística para implementar um algoritmo de apoio ao diagnóstico da mTB, mostrou-se que os parâmetros no CSF do paciente com HIV podem diferir dos com pacientes HIV negativos [86].

Entre 22 variáveis clínicas e resultados de laboratório, foram consideradas como as mais importantes para o diagnóstico de mTB: duração da doença antes do diagnóstico maior ou igual a 5 dias, idade maior a 30 anos, número de leucócitos no CSF maior ou igual a 1000 por cada 10³ células/ml e linfócitos no CSF maior ou igual a 70% [88]. Usando um modelo de regressão logística, foi também concluído que com informações extraídas do CSF, pode-se criar uma ferramenta útil no diagnóstico de mTB [90]. Finalmente em [91], os autores analisaram informações de 54 pacientes com possível TB meníngea. Incluindo 17 variáveis encontraram que informações como dor de cabeça, células mononucleares no CSF e hidrocefalia são fatores relevantes para o diagnóstico da mTB.

2.3.2 SAD baseados em redes neurais artificiais

Os primeiros trabalhos apresentados usam, como variáveis, informações clínicas, resultados de exames de laboratório e exames radiológicos. Esses trabalhos são comparados, na Tabela 2.4, em termos de resultados e métodos usados na classificação. Trabalhos onde as redes neurais são usadas em imagens como apoio em tarefas de segmentação e classificação com variáveis extraídas das imagens são apresentados mais adiante.

O tipo de rede neural mais utilizado nos trabalhos achados é a multicamada de perceptrons (MLP do inglês, *Multi-Layer Perceptron*) [11, 92–109]. Todos esses trabalhos foram realizados com informações de TB pulmonar e pleural, considerando variáveis clínicas, testes de laboratório e achados em radiografias.

Os primeiros três estudos [92–94] usam informações de pacientes no Rio de Janeiro, Brasil, comparando as redes MLP com árvores de classificação. No primeiro trabalho [92], o modelo com redes neurais obteve uma sensibilidade maior do que as árvores de classificação. Usando o mesmo modelo, e realizando uma análise de relevância das características de entrada do modelo, a sensibilidade atingiu 83% e a especificidade 71% para uma rede neuronal com 12 variáveis de entrada. O

segundo trabalho [93] teve ênfase em TB pulmonar paucibacilar. Neste caso, usando 12 variáveis de entrada e um modelo com cinco neurônios na camada escondida, a sensibilidade e especificidade ficaram em 100% e 60%, respectivamente. Finalmente, no terceiro trabalho [94], foram realizadas análises usando validação cruzada e agrupamento dos dados para determinar os conjuntos de treino e validação da rede. Uma sensibilidade de 84% e especificidade de 63% para o caso da validação cruzada, usando 12 variáveis de entrada e quatro neurônios na camada escondida foram obtidas. Para o caso de agrupamento de dados, obteve-se 82% de sensibilidade e 61% de especificidade.

Dentro desse conjunto de trabalhos que tratam do uso de redes MLP para apoiar o diagnóstico, foram achados alguns resultados adicionais ao objetivo principal de estudo. Por exemplo, além de usar redes MLP, os pacientes também foram classificados em grupos de risco diferentes, de acordo com um algoritmo de treinamento não supervisionado de redes neurais, sistema que pode ser usado em postos de saúde em apoio à tarefa de triagem [103]. Outro estudo enfatizou a TB pulmonar paucibacilar, usando 29 variáveis na entrada do modelo [96]. O diagnóstico diferencial de várias doenças torácicas, como TB, pneumonia, asma, câncer de pulmão e doença obstrutiva pulmonar crônica (DPOC) [98] também foi explorado usando redes neurais, mostrando que um modelo de rede MLP de duas camadas ocultas mostra os melhores resultados, em termos de acurácia para TB, DPOC e asma.

Três métodos de mineração de dados para a detecção de TB foram comparados para detectar a TB [101]. Dentre os métodos está um modelo neural-fuzzy (ANFIS do inglês *Adaptive Neuro Fuzzy Inference System*), um modelo de redes neurais e um algoritmo de árvores de classificação parcial (PART do inglês *Partial Regression Tree*), que obtiveram, respectivamente, sensibilidades respectivamente de 95%, 89% e 85% e especificidades de 97%, 97% e 96% [101]. Resultados similares foram obtidos usando unicamente um sistema ANFIS [105], com sensibilidade de 95% e especificidade de 97%.

O uso de redes neurais, mas com objetivos diferentes à detecção ou classificação, também são vistos na literatura. Por exemplo, uma melhora no processo de otimização dos pesos da rede usando algoritmos genéticos foi apresentada em [102], melhorando os resultados que foram usados como referência [92, 97]. Outra aplicação tem a ver com uma interface gráfica do sistema de diagnóstico, composta de hardware e software bastante completa, direcionada ao pessoal médico [99]. Finalmente, uma proposta para classificar pacientes sadios e doentes de TB, usando processamento de sinais de respiração, foi explicada em [104]. Fazendo uma caracterização dos sinais de sibilos e de crepitação e usando uma rede MLP, foram obtidas sensibilidade de 80% e especificidade de 67%.

Tabela 2.4: Trabalhos com Redes Neurais Artificiais

Autor	Ano	Forma de TB	N^1	B^2	País	Tipo de rede	Resultados (%Se*, %Es**)
El-Solh [110]	1999	Pulmonar	21	682	USA	GRNN	100-69
Santos [92]	2003	Pulmonar	23	91	Brasil	MLP CART	73-40 67-70
Santos [93]	2005	Pulmonar	12	136	Brasil	MLP	100-60
Santos [94]	2007	Pulmonar	12	136	Brasil	MLP	84-63
Souza Filho [95]	2007	Pulmonar	12	136	Brasil	MLP, ART	100-80
Bakar [111]	2007	Pulmonar	14	187	Indonesia	Redes Neurais Rough	92 (Acurácia)
Benfu [96]	2009	Pulmonar	29	560	China	MLP	93 - 89
Asha [112]	2010	Pulmonar	11	250	Índia	AdaBoost Bagging Árvores de Decisão	100-80 100-84 98-68
Er [97]	2010	Pulmonar	38	150	Turquia	MLP (2 camadas ocultas) GRNN	95 (Acurácia) 93 (Acurácia)
Er [98]	2010	Pulmonar	38	150	Turquia	MLP com BP e M (uma camada oculta) MLP com BP e M (2 camadas ocultas) MLP com LM (uma camada oculta) MLP com BP e M (2 camadas ocultas) PNN LVQ GRNN RBF	84 (Acurácia) 84 (Acurácia) 84 (Acurácia) 90 (Acurácia) 88 (Acurácia) 84 (Acurácia) 86 (Acurácia) 86 (Acurácia)
Maidantchik [99]	2011	Pulmonar	12	136	Brasil	MLP, ART-2	100-80
Faria [100]	2011	Pleural	9	135	Brasil	MLP LM MLP BFGS MLP OSS MLP Rprop	84 (SP) 83 (SP) 82 (SP) 81 (SP)
Uçar [101]	2011	Pulmonar	30	667	Turquia	ANFIS MLP PART	95-97 89-97 85-96
Elveren [102]	2011	Pulmonar	38	150	Turquia	MLP	95 (Acurácia)
Souza-Filho [103]	2012	Pulmonar	29	-	Brasil	MLP	94-89
Becker [104]	2013	Pulmonar	14	60	África do Sul	MLP	80 - 67
Seixas [11]	2013	Pleural	4 e 9	135	Brasil	Fisher MLP	68-90 e 93-95 94-91 e 99-99
Orjuela-Cañón [113]	2013	Pleural	4 e 9	135	Brasil	Fuzzy-ART	94-23 e 97-49
Orjuela-Cañón [114]	2013	Pleural	4 e 9	135	Brasil	SOM	93-23 e 94-97
Nagabhushanam [105]	2013	Pulmonar	10	667	Índia	ANFIS MLP PART	95-97 89-97 85-96
Santos Alves [106]	2013	Pulmonar	12	972	Brasil	Comitê de 3 MLP	83-94
Andrade [107]	2014	Pulmonar	15	2469	Brasil	MLP Aprendizado Extremo de Máquina	90-50
Cascão [108]	2011	Pulmonar	12	1142	Brasil	MLP e SOM	95 - 69
Évora [109]	2014	Pulmonar	9	560	Brasil	MLP e SOM	82 - 79

N^1 : Número de variáveis usadas inicialmente; B^2 : Tamanho da base de dados; Se*: Sensibilidade; Es**: Especificidade

A TB extrapulmonar, especificamente a pleural, também tem sido tratada com redes MLP. Diferentes algoritmos [100] e treinamentos pré- e pós-teste [11] foram comparados utilizando a rede MLP. A base de dados desses estudos é a mesma usada no presente trabalho, mostrando que podem se evitar métodos invasivos, usando uma análise pré-teste com informações da anamnese. Esses resultados obtidos são do mesmo grupo de pesquisa do que o presente trabalho, base de dados que foi usada aqui também para obter os intervalos de confiança da técnica, e para começar a análise em grupos de risco, auxiliando a decisão nos casos de TB de probabilidade.

Técnicas alternativas ou mais avançadas de aprendizado de máquinas aplicado ao problema do diagnóstico da TB também foram descritas. Um primeiro trabalho usou comitês de classificadores, onde aplicaram um modelo especialista baseado em três redes MLP, realizando uma classificação baseada em 12 variáveis, principalmente clínicas [106]. Usando aprendizado de máquina especialista, e treinando com validação cruzada, e a partir de um conjunto inicial de 280 variáveis, reduzido a um conjunto de 15 variáveis, usando análise de relevância de variáveis, foram achados compromissos entre esforço computacional, desempenho e complexidade em modelos especialistas com resultados similares às redes MLP [107] básicas.

Uma proposta alternativa teve redes neurais como regressores generalizados na detecção de TB pulmonar. Sendo um dos primeiros trabalhos no tema, os resultados de sensibilidade e especificidade atingem 100% e 69%, respectivamente [110]. Outra forma alternativa foi um método de *rough sets*, onde a partir de uma base de dados na Indonésia, com variáveis clínicas e resultados de testes de laboratório, treinaram os modelos para categorizar os pacientes. Uma comparação entre redes neurais com *rough sets*, conjuntos *rough sets* e finalmente redes neurais convencionais, mostraram que as redes neurais *rough* têm os melhores resultados [111]. O uso de “*ensemble methods*” para treinar modelos obteve 80% de sensibilidade e 100% de especificidade, para classificação da TB pulmonar, e 100% de sensibilidade e 80% de especificidade nos casos de TB pulmonar associada ao HIV, com o método de Ada Boost [112].

Tratando outro dos objetivos da presente tese, a formulação de grupos de risco para apoio na triagem e na gerência dos pacientes, são usadas redes neurais de aprendizado não supervisionado. Um exemplo disto é o uso de redes Fuzzy-ART (do inglês *Adaptive Resonance Theory*) [113], as quais foram usadas para agrupamento dos mesmos dados utilizados em [114]. Fazendo uma categorização dos agrupamentos achados em termos de detecção da doença, foi obtida uma sensibilidade de 93,75% e uma especificidade de 23% no pré-teste. Incluindo resultados de exames de laboratório (pós-teste), a sensibilidade foi de 96,87% e a especificidade de 48,7% [113], trabalho implementado com a mesma base de dados usada no presente trabalho. Também, da presente tese, redes SOM (do inglês *Self Organizing Maps*) foram usadas para agrupar pacientes suspeitos de TB em

três grupos de risco. Assim, no caso pré-teste, a sensibilidade foi de 83,3% e a especificidade de 23%. No pós-teste, a sensibilidade atingiu um valor de 84,3% e uma especificidade de 97,4% [114].

Usando SOM, Cascão [108] implementou modelos de redes neurais para uma triagem e diagnóstico da TB pulmonar. Utilizou redes neurais de treinamento não supervisionado para analisar as variáveis relevantes, e assim obter uma triagem dos pacientes que chegam ao posto de saúde. Também, utilizou as redes neurais para dar uma ponderação inteira nas variáveis, e assim, formular um escore fixo, sem necessidade de computador. Outro estudo é de Évora (2014), que trabalhou com variáveis de anamnese de dados tomados de diferentes regiões do Brasil para TB multirresistente. Propôs um método baseado em redes neurais para classificação entre TB positivo e negativo. Pacientes com TB sensível, droga-resistente e multi-resistente foram incluídos. Os resultados mostram que para diagnósticos de resistência, a sensibilidade atingiu a um 70%. Análise de grupos de risco também foi implementada usando mapas auto-organizáveis (SOM) [109].

Rusdah e Winarko (2013) realizaram uma revisão da literatura de técnicas de mineração de dados para diagnóstico da TB. O foco desse trabalho foi achar métodos para diagnóstico da TB baseados em variáveis clínicas unicamente [115].

Apoio ao diagnóstico de TB usando redes neurais aplicadas à informação extraída de imagens

Redes neurais também têm sido usadas em sistemas de apoio ao diagnóstico da TB, tendo como variáveis de entrada características extraídas de imagens. Por exemplo, um sistema baseado em processamento de imagens em radiografias foi implementado para detectar automaticamente evidências da doença. O sistema encontra o bacilo que corresponde à TB de acordo com operações de segmentação de imagens e reconhecimento de padrões usando redes neurais artificiais supervisionadas. A acurácia atingida foi de 97,9% para uma rede do tipo MLP. A sensibilidade para o sistema total foi de 94,1% com uma especificidade de 99,1% [116]. Mais recentemente, um outro sistema mais simples, baseado em características de forma e cor, foi implementado com redes neurais para classificar radiografias de tórax de pacientes com e sem TB, com 80% de acurácia [117].

Redes neurais do tipo MLP também foram usadas para melhorar a segmentação de imagens coloridas de baciloscopia usando a técnica de Ziehl-Neelsen. A base de dados considerada foi de 50 imagens para treinar a rede [118]. Baseado também em imagens de microscopia, Santiago (2009) desenvolveu um sistema extraindo características de imagens. Com ajuda de máquinas vetor de suporte, de kernel não linear, conseguiu propor a automatização do diagnóstico da TB na Espanha. As variáveis de entrada foram a quantidade de bacilos em regiões da imagem, com

uma sensibilidade, no melhor dos casos, de 97,43% e a especificidade de 99,71% [119].

Na última década, tem se incrementado o diagnóstico da TB usando processamento digital de imagens, com trabalhos na detecção da micobacteria em imagens de tecido extraído de biopsias em pacientes de TB. Primeiro é realizada uma segmentação baseada em cores e agrupamento não supervisionado, para achar o bacilo; depois, são extraídas características usando medidas da segmentação e finalmente uma classificação é implementada usando redes neurais com treinamento supervisionado. O modelo teve resultados de sensibilidade de 100% usando de 2 a 6 características de entrada e a especificidade atinge 95%, usando 3 ou 5 entradas para a rede neural [120]. A partir do mesmo pré-processamento, utilizaram-se redes neurais e algoritmos genéticos para melhorar os resultados apresentados em [121]. A acurácia foi de 89% para o modelo que usa algoritmos genéticos para a utilização dos parâmetros da rede neural diminuindo sua complexidade [122]. Usando técnicas de segmentação baseada em cores, extraindo características, e usando treinamento de redes neurais artificiais, foi apresentada outra proposta com acurácia de 77,25%, utilizando um vetor de entrada para a rede de seis variáveis [123].

Com o mesmo sistema de segmentação, treinou-se um modelo compacto de rede neural obtendo 75,46% de acurácia [124]. Os autores realizam uma segmentação que obteve algumas medidas dos bacilos achados nas imagens, as quais foram usadas como entradas em redes neurais artificiais de diferente arquitetura. Esse sistema de classificação foi treinado com o algoritmo chamado máquina de aprendizado extremo sequencial online (*OS-ELM: Online Sequential – Extreme Machine Learning*). O melhor resultado atingiu uma acurácia de 91,33% [124].

Um trabalho similar, baseado em medidas geométricas, obtidas por segmentação na imagem, como perímetro, área, raio, circularidade, compactação, excentricidade, tortuosidade, treinou uma rede neural para realizar a classificação com resultados similares aos expostos acima [125].

Usando uma filtragem e uma extração de características descritivas de forma, uma classificação com aprendizado de vetores de quantização foi implementada em [126], obtendo uma acurácia de 91,33%. Alternativamente, em imagens de radiologia, uma acurácia de 83,12% foi obtida com um sistema de segmentação baseado em máscaras com características como intensidade do histograma, descritores de curvatura e forma, medidas derivadas delas e um classificador com máquinas de suporte vetorial, foi tratado em [127].

2.3.3 SAD baseados em lógica fuzzy e árvores de classificação

Usando 300 regras de inferência em um modelo fuzzy, e utilizando, como variáveis de entrada, sinais, sintomas e resultados de testes de laboratório, ponderados com diferentes graus de pertinência, foi implementado um sistema especialista. Conjunções unicamente dos sintomas também foram analisadas, obtendo o sistema TUBERDIAG [128]. Os mesmos autores propuseram um sistema especialista para diagnóstico de TB pulmonar, baseado em lógica fuzzy e regras probabilísticas. A experiência e conhecimento do pessoal médico foram usados para obter o motor de inferência de regras fuzzy [129]. Um outro estudo criou um motor de inferência, usando a similaridade de novos casos com casos conhecidos diagnosticados, para obter o diagnóstico de novos casos não apresentados na obtenção do sistema. Os autores mostraram que, ao avaliar a importância das variáveis com conjuntos fuzzy, conseguiram melhorar os resultados [130]. Aplicando um sistema fuzzy-bayesiano simples, foi construído um sistema para classificar pacientes com malária e TB. Usando unicamente sintomas como tosse e febre, conseguiram avaliar a importância de cada variável na detecção das doenças. Os resultados são melhores comparados com modelos obtidos unicamente com algoritmos bayesianos [131]. Um sistema para identificação de doenças respiratórias, usando quatro variáveis de entrada (tosse, taxa de respiração, febre e informações de radiografias) foi implementado em [132]. Com as informações extraídas, conseguiram determinar três doenças: pneumonia, TB e influenza normal. O sistema é baseado em lógica fuzzy, onde o motor de inferência é implementado a partir do conhecimento de 20 médicos que apoiaram o estudo [133].

Estudos que colocam ênfase na informação usada na geração dos modelos foram também publicados. Por exemplo, dez variáveis (tosse, duração da tosse, temperatura corporal, duração da febre, coloração do escarro, rinorreia, calafrios, sudorese noturna, perda de peso e perda do apetite) foram usadas na entrada do sistema e um conjunto de 323 regras geradas a partir do conhecimento de médicos especialistas para detectar TB pulmonar [134]. Variáveis como idade, características do sistema imune, ingestão de álcool, status econômico e conexões internacionais do paciente foram introduzidas a um sistema neuro-fuzzy, o qual realizou uma predição para saber se o paciente tem ou não TB pulmonar, atingindo resultados similares aos obtidos por médicos [135]. Em vários trabalhos anteriores, não foi possível achar resultados numéricos, em termos de acurácia, sensibilidade e especificidade, o que torna difícil uma comparação direta com os resultados de outros métodos. Trabalhos com árvores de classificação são resumidos a seguir, fazendo uma breve descrição diferencial do método usado e dos parâmetros usados na geração do modelo.

Um primeiro desses modelos usa imagens de baciloscopia de escarro. Utilizando uma segmentação, aproveitando a representação em cores e realizando uma segmentação fina, são extraídas características que são classificadas a partir de árvores de classificação, com sensibilidade de 100% e especificidade de 94% [136]. Com as variáveis de entrada: análise de radiografias de tórax, perda de peso, e dispneia, foi implementado um modelo, mostrando que a variável mais importante tem a ver com as características da radiografia. A base de dados usada foi construída com características de 215 pacientes. O modelo teve como resultados uma sensibilidade de 60% e uma especificidade de 76% [137]. Um método chamado árvores de identificação (IDT do inglês Identification Tree) usou 19 variáveis, após reduzir um conjunto inicial de 45 variáveis por relevância, e tomando informação de cinco exames médicos diferentes: anamnese, de escarro, de sangue, de urina e um de tipo bioquímico (níveis de sangue na urina, creatinina, bilirrubina, albumina e globulina). Os resultados para a sensibilidade e a especificidade são de 98% e 91% respectivamente [138].

Avaliando algumas técnicas de aprendizado de máquinas, como as máquinas de suporte vetorial, árvores de classificação, bagging, classificador bayesiano e algoritmo de classificação de vizinhos próximos, em uma base de dados de pacientes com TB, os resultados obtiveram acurácia de: 99%, 99%, 99%, 96%, 98%, respectivamente. No estudo, foram usadas 12 variáveis como: idade, tosse crônica, perda de peso, febre intermitente, hemoptise, dor torácica, status do HIV, informações de radiografias, baciloscopia, e ausculta [139].

Uma técnica de processamento de imagens também foi proposta para desenvolver sistemas automáticos de diagnóstico ou de apoio ao diagnóstico da TB. Usando imagens radiológicas com um algoritmo de segmentação tipo serpente para achar a área dos pulmões, e depois de obter medidas estatísticas como: média, variância, entropia e assimetria para pacientes com TB e sem a doença, uma classificação por meio de árvores foi realizada. O resultado foi uma acurácia de 95% [140].

2.3.4 SAD baseados em outros métodos

Outros trabalhos que usaram técnicas similares às descritas acima são mostrados a seguir. Os algoritmos usados foram para tratamento de imagens unicamente, ou técnicas diferentes às expostas no documento, mas que tiveram um desempenho importante no apoio ao diagnóstico da TB.

Tomando como base unicamente o processamento de imagens, um sistema usando uma segmentação e a ajuda de classificadores do tipo de vizinhos próximos para fazer classificação de radiografias entre normais e anormais foi implementado. As imagens de radiografias anormais correspondem a pacientes com TB pulmonar, o

que facilita o seu diagnóstico. O método conseguiu uma sensibilidade de 86% e uma especificidade de 50% [141].

Utilizando trinta variáveis clínicas para a classificação, o método que usou redes bayesianas conseguiu um menor erro, quando comparado com um modelo que usou unicamente conjuntos *rough sets* [142].

Características extraídas de análise por multiresolução de imagens de radiologia obteve acurácia de 86% para a detecção de TB [143].

Implementando métodos de associação de classificadores para a predição da TB, e usando 13 variáveis entre clínicas, testes laboratoriais e informações de radiografia junta classificadores e regras para a classificação. O método obteve uma acurácia de 95,65% na predição [144]. Outro estudo comparou dados de pacientes com TB e TB/HIV, usando uma base de informações da Índia com 700 pacientes, expressadas em 11 variáveis clínicas, classificando-os com cinco métodos. O método SVM (do inglês *Support Vector Machine*) obteve 99% de acurácia, o método C4.5 (árvores de classificação) 99%, o Bagging 98,9%, o classificador de Bayes 96,6% e finalmente um K-NN (*K-Nearest Neighborhood*) 97,8% [145]. Adicionando outras duas técnicas de mineração de dados como ARM (do inglês *Associative Rule Mining*) e AC (do inglês *Associative Classification*), e com base na geração de regras para a predição em um conjunto de dados, foi obtido como melhor resultado um sistema de quatro regras com uma acurácia de 99,14%. As variáveis usadas pelas regras são: status HIV, forma de TB, perda de peso e se há sibilos à ausculta [139].

Finalmente, uma discriminação de pacientes com TB ativa de pacientes com TB latente foi realizada usando informação clínica e informação molecular de proteínas. Devido ao alto número de variáveis, aplicaram-se técnicas de análise de componentes principais (PCA do inglês *Principal Component Analysis*) para reduzir o número de entradas no sistema de classificação (SVM). Os resultados atingiram 90% de acurácia, 90% de sensibilidade e 92% de especificidade [146].

2.3.5 Limitações existentes na revisão da literatura

Os trabalhos analisados na subseção anterior, são, em sua maioria, realizados com métodos como regressão logística. Esta técnica apresenta fragilidades – citadas a seguir - que fazem com que o apoio ao diagnóstico de TB em todas suas formas ainda seja matéria de estudo. A regressão logística é uma técnica muito usada em estudos médicos tradicionais, com uma considerável quantidade de trabalhos no apoio ao diagnóstico de TB. Dentro das limitações achadas nesses trabalhos destacamos as suas restrições estatísticas, o que em alguns casos, não permitiu que os autores pudessem tirar conclusões. Outra limitação é a limitada quantidade e qualidade de dados, muitas vezes não discutidas no artigo.

Ao mesmo tempo, na Tabela 2.2 observa-se que para a TB pulmonar, mais da metade dos trabalhos mostram que é preciso um exame de imagem, usualmente uma radiografia de tórax, diferentemente do nosso estudo, em que procuramos explorar apenas variáveis de fácil acesso. As bases de dados quase sempre contam com muitas variáveis, o que é difícil no cenário da AL. Na AL, os sistemas de informação são precários, o que torna o nosso problema mais difícil de tratar, requerendo análises diferentes e melhores ferramentas. Em outras palavras, os modelos baseados em regressão logística não ofereçam uma boa alternativa na AL.

A pTB e mTB têm sido estudadas com menor frequência do que a TB pulmonar. Apesar dos primeiros trabalhos terem sido publicados há muito tempo, não se mostram maiores avanços nesse tópico na literatura estudada. Finalmente, os estudos da pTB usando métodos com redes neurais são raros. A mesma base de dados foi utilizada nos trabalhos [11, 100, 113, 114], os quais são trabalhos do grupo de pesquisa onde se está desenvolvendo o presente trabalho. Algo importante de se mencionar é que a mTB não registra trabalhos desenvolvidos com técnicas de redes neurais artificiais.

Capítulo 3

Métodos

Como mencionado anteriormente, redes neurais supervisionadas têm sido propostas para apoiar o diagnóstico da pTB e a TB pulmonar. Em estudos prévios, incluídos os desenvolvidos pelo presente grupo de pesquisa [11, 100], redes do tipo MLP mostraram a efetividade do método nesse problema específico. Nesse caso, o problema resolve-se obtendo uma função de classificação dos pacientes segundo suas variáveis e a relação com a doença.

No presente trabalho, continuamos a análise dos modelos gerados por redes MLP para avaliar o grau de incerteza da técnica. Calculamos a flutuação estatística, que descreve os limites da técnica.

O cálculo desses limites depende da forma de treinamento e validação do modelo [147]. Assim, para poder obter esses limites, foram treinados modelos com diferentes métodos de validação. Assim, obtivemos os intervalos de confiança, dependendo da forma como foi treinado o modelo.

Uma segunda proposta desenvolvida nesta tese é a classificação dos pacientes em grupos de risco. Para esse objetivo, são usadas redes de treinamento não supervisionado [43, 44]. O tipo de redes mais conhecido com essa característica são os SOM ou mapas de Kohonen [148], que aproveitam semelhanças nos dados de entrada usados no treinamento e representam esses dados em um mapa que pode ser bidimensional, e fornecem informação que é interpretada de forma visual. O mapa resultante projeta informação de padrões similares em regiões próximas, fazendo um agrupamento dos dados.

Exemplos desse tipo de redes no problema da TB estão descritos no apoio ao diagnóstico da forma pulmonar da doença [113], e como resultados preliminares para o apoio ao diagnóstico da pTB [114]. Nos dois casos, três grupos de risco foram obtidos: alto, médio e baixo.

Agrupamento de dados também pode ser realizado com redes ART (do inglês *Adaptive Resonance Theory*). As redes ART, à medida em que vão encontrando classes nos dados, criam neurônios de acordo com uma similaridade calculada para

cada padrão de entrada e a informação armazenada nos neurônios [149]. Sua variante, redes Fuzzy-ART, são treinadas com os princípios básicos das redes ART2, mas com uma leve modificação das operações com ferramentas da lógica fuzzy. Usando esse tipo de redes, a criação de grupos de risco para pacientes com suspeita de pTB foi realizada aqui. Os resultados preliminares foram apresentados em [114].

3.1 Bases de dados

Duas bases de dados de fontes e países diferentes foram usadas no presente trabalho. Análises sobre a pTB foram realizadas com dados extraídos do Brasil, em estudos que coletaram retrospectivamente informações junto aos pacientes e prontuários [11, 25, 100, 113, 114]. Por outro lado, informações de pacientes com mTB foram obtidas no sistema de notificações da Colômbia, onde a fonte é mais restrita e incompleta, o que dificulta conseguir dados sobre as características dos pacientes necessários para propor sistemas de apoio ao diagnóstico. A seguir são detalhadas as bases de dados quanto às suas variáveis, quantidade de dados e qualidade de cada uma delas.

3.1.1 Pacientes com suspeita de pTB (Rio de Janeiro, Brasil).

A base de dados contém informação de 137 pacientes com derrame pleural admitidos para diagnóstico no Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia no Rio de Janeiro e foi usada no presente estudo para propor um sistema de apoio ao diagnóstico de tuberculose pleural (pTB). A confirmação dos casos foi realizada com pelo menos um dos seguintes critérios:

- Baciloscopia positiva no líquido pleural ou escarro.
- Cultura de escarro em meio Löwenstein-Jensen (LJ) positiva no líquido ou tecido pleural..
- Presença de granuloma com necrose caseosa no tecido pleural.

Incluímos 135 pacientes, após exclusão de dois pacientes, que não tiveram diagnóstico médico conclusivo. Assim, de acordo com o diagnóstico de cada paciente, a base foi dividida em três subconjuntos:

- 74 (54%) apresentam tuberculose pleural, seu diagnóstico foi confirmado conforme os critérios acima e foram considerados como casos de certeza de pTB para as nossas análises.

- 39 (29%) apresentam outras doenças, e para o nosso estudo, são os pacientes sem pTB.
- 22 (16%) apresentam um diagnóstico de probabilidade (não confirmado) de pTB, o tratamento foi começado com base em informações clínico-epidemiológicas, e o derrame pleural regrediu com o tratamento específico.

As seguintes 11 variáveis compõem o banco: idade, sexo e tabagismo, obtidas da anamnese, e informações de resultado de testes como sorologia anti-HIV, exame histopatológico/biópsia da pleura, cultura do tecido pleural, cultura do líquido pleural, pesquisa de bacilo ácido-alcool resistente (BAAR, ou baciloscopia) do líquido pleural, adenosina D-aminase (ADA), reação em cadeia pela polimerase (PCR), sorologia (ELISA) para antígenos específicos do *M. tuberculosis* do líquido pleural. A partir de essas informações foram propostas duas análises, determinadas segundo o tipo de variáveis usadas:

- Pré-teste: informações de triagem, a partir das variáveis que estariam disponíveis num primeiro ou segundo contato com o paciente, sem exames invasivos: idade, sexo, tabagismo e status HIV.
- Pós-teste: agregamos todas as variáveis disponíveis (nove no total), mas evitando usar as variáveis do exame histopatológico e da cultura do tecido, as quais precisam da biópsia, por serem procedimentos invasivos e de maior risco. Apenas os resultados obtidos com a toracocentese (realizados no líquido pleural) foram considerados.

A tabela 3.1 mostra as características da base de dados, divididas nas duas análises propostas.

Tabela 3.1: Variáveis usadas em cada análise

Pré-teste	Pós-teste
Idade	Idade
Sexo	Sexo
Tabagismo	Tabagismo
HIV positivo	HIV positivo
	BAAR
	PCR
	ADA
	ELISA
	Cultura do líquido

Todas as variáveis utilizadas são binárias, exceto a idade, cuja média, nos pacientes com pTB, é de 38 (± 17) anos e nos pacientes sem a doença é de 58 (± 13) anos. Esta última variável foi normalizada para estar no intervalo entre zero

e um. A tabela 3.2 mostra cada uma das variáveis e informações relevantes de cada uma delas. Informação sobre o desempenho isolado dos testes realizados para obter o diagnóstico de TB estão na Tabela 3.3.

Tabela 3.2: Características dos pacientes da base de dados

Variável	Positivo	Negativo	Não Disponível
Idade	Não aplicável	Não aplicável	0 (0%)
Sexo	(Masculino) 107 (79%)	(Femenino) 28 (21%)	0 (0%)
Tabagismo	29 (22%)	34 (25%)	72 (53%)
HIV - positivo	14 (10%)	86 (64%)	35 (26%)
Histopatológico	71 (53%)	51 (38%)	13 (9%)
Cultura do tecido	15 (11%)	42 (31%)	78 (58%)
Cultura do líquido	5 (4%)	69 (51%)	61 (45%)
BAAR*	1 (1%)	121 (90%)	13 (9%)
ADA**	78 (58%)	35 (26%)	22 (16%)
ELISA***	59 (44%)	40 (30%)	36 (26%)
PCR****	68 (50%)	39 (29%)	28 (21%)

*Bacilos Álcool Ácido Resistente; **Adenosine Deaminase; ***Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay; ****Polymerase Chain Reaction

Tabela 3.3: Desempenho dos testes para diagnóstico de pTB.

Teste	ADA	BAAR	ELISA	PCR	Cultura em Líquido Pleural
Acurácia	84%	29%	71%	74%	33%
Sensibilidade	80%	0.5%	60%	67%	7%
Especificidade	94%	100%	98%	91%	100%
Índice SP	87%	0.2%	77%	78%	23%

Antes de alimentar as redes neurais, as variáveis são codificadas com +1 para o resultado positivo, -1 para o resultado negativo e zero no caso em que a informação esteja faltante, ou seja, desconhecida. A variável idade teve um processo diferente de normalização. Para esse fim, adotou-se média zero e variância unitária:

$$DadoNormalizado = \frac{DadoOriginal - \mu}{\sigma} \quad (3.1)$$

onde μ é a estimativa da média e σ é a da variância.

3.1.2 Pacientes com suspeita de mTB (Bogotá, Colômbia)

Essa base de dados foi fornecida pela Unidade de Pesquisas do Hospital Santa Clara de Bogotá, Colômbia. Os dados contêm informações de 43 pacientes com suspeita de mTB, que foram tratados no período desde 2008 até 2010. A base de dados foi extraída dos casos que devem ser notificados à secretaria de saúde da cidade. Assim,

todos os pacientes foram, inicialmente, tratados por terem mTB, mas quando era detectado um novo diagnóstico, o tratamento era suspenso.

A partir desse processo diagnóstico, podemos dividir os pacientes em três subconjuntos para a nossa análise.

- mTB de certeza: são pacientes que foram diagnosticados com o padrão ouro, ou seja, a partir de cultura de CSF, conseguiu-se a confirmação desses casos.
- Não mTB: esses casos se referem aos pacientes que estavam sendo tratados para uma suspeita inicial de mTB, mas houve mudança de diagnóstico no curso da evolução e o tratamento da TB foi suspenso.
- mTB de Probabilidade: são pacientes com diagnóstico clínico que não tiveram confirmação com cultura e não tiveram tratamento suspenso por ter se diagnosticado outra doença.

As variáveis disponíveis na base de dados são o sexo, a idade, se o paciente tem diabetes, se o paciente é habitante de rua e se o paciente tem aids (status HIV). Os resultados para diabetes e aids são concluídos a partir de testes simples de sangue. Para determinar se o paciente é habitante de rua, foi pedida uma certificação que identifica os habitantes de rua de cidade. As outras informações foram pedidas ao paciente no posto médico.

Para descrever detalhadamente cada um dos grupos, as tabelas 3.4 a 3.6 mostram um resumo das variáveis que caracteriza cada subconjunto de dados definido acima.

Tabela 3.4: Informações das variáveis para o grupo de mTB de certeza.

Variável	Informações (7 Pacientes)		Observações
Sexo	Homens: 6 (86%)	Mulheres: 1 (14%)	
Idade	Min*: 25 anos	Máx**: 71 anos	Mediana: 45 anos
Diabetes	Negativo: 7 (100%)	Positivo: 0 (0%)	Não há Diabéticos
Habitante de Rua	Negativo: 6 (86%)	Positivo: 1 (14%)	
Aids	Negativo: 4 (57%)	Positivo: 3 (43%)	

*Mínima: **Máxima

Tabela 3.5: Informações das variáveis para o grupo de não mTB.

Variável	Informações (7 Pacientes)		Observações
Sexo	Homens: 5 (71%)	Mulheres: 2 (29%)	
Idade	Min: 8 anos	Max: 71 anos	Mediana: 29 anos
Diabetes	Negativo: 7 (100%)	Positivo: 0 (0%)	Não há Diabéticos
Habitante de Rua	Negativo: 6 (86%)	Positivo: 1 (14%)	
AIDS	Negativo: 3 (43%)	Positivo: 4 (57%)	

*Mínima: **Máxima

Tabela 3.6: Informações das variáveis para o grupo de mTB de probabilidade.

Variável	Informações (29 Pacientes)		Observações
Sexo	Homens: 19 (66%)	Mulheres: 10 (34%)	
Idade	Min: 10 anos	Máx: 84 anos	Mediana: 39 anos
Diabetes	Negativo: 28 (97%)	Positivo: 1 (3%)	Uma única pessoa tem
Habitante de Rua	Negativo: 16 (93%)	Positivo: 2 (7%)	
AIDS	Negativo: 14 (48%)	Positivo: 15 (52%)	

*Mínima: **Máxima

Das tabelas expostas (3.4 até 3.6) podemos observar que a proporção de homens é maior do que a proporção de mulheres nos subconjuntos de mTB de certeza e não mTB. Ao mesmo tempo, nesses dois subconjuntos há um único habitante de rua em cada subconjunto. Também, em todo o conjunto de dados, unicamente há um paciente com diabetes, o que não representa informação no problema. Desta forma decidimos retirar essa variável do estudo. Uma característica a mencionar foi observada no paciente 7 dos casos mTB de certeza e no paciente 7 dos casos não mTB, que têm exatamente o mesmo vetor de valores nas suas quatro variáveis, o que pode levar a interpretações erradas pelo sistema. Finalmente, as variáveis habitante de rua e aids foram tratadas categoricamente, associando um +1 quando presente, e -1 quando ausente. A variável sexo foi tratada de forma similar, sendo +1 para homens e -1 para mulheres. A variável idade recebeu o mesmo tratamento realizado para a análise pTB.

3.2 Avaliação de Incerteza

A arquitetura das redes MLP utilizada é fixa, possuindo três camadas, o que é suficiente para resolver o problema da classificação [44]. A primeira camada é definida pelo número de entradas, que depende do número de variáveis usadas no modelo. A camada de saída é realizada por um único neurônio, sendo a rede treinada para atingir uma saída igual a +1 para pacientes com pTB ou, contrariamente, quando a doença não está presente, saída igual a -1. Neste caso, todos os neurônios têm como função de ativação a tangente hiperbólica. Para determinar o número de neurônios na camada escondida, de acordo com os experimentos, variou-se de cinco até vinte neurônios. Depois de obter a arquitetura da rede, foram implementadas técnicas de validação cruzada, explicadas a seguir.

3.2.1 Tipos de validação

Modelos baseados em redes neurais de aprendizado supervisionado têm vieses associados à arquitetura escolhida, dado pelo princípio de Occam [43, 44], e por outro

lado, dado pelo conjunto finito de dados usado para o treinamento. Esse fenômeno pode ser explicado pelo método como foi avaliado o resultado do modelo treinado, pois, devido às restrições na quantidade dos dados e no custo computacional do método, é diferente para cada tipo de validação usado no treinamento [150–152]. Tendo em conta esses fatores, no presente trabalho, são usados dois tipos de validação, os quais apresentam diferenças na maneira como são tomados os dados para formar os subconjuntos de treinamento. Para cada tipo de validação, os modelos foram escolhidos segundo os seguintes três critérios:

- Incerteza da triagem: a rede com o melhor resultado quanto à sensibilidade foi escolhida, detectando os pacientes que têm a doença. A especificidade e o índice SP também foram calculados para esses modelos.
- Incerteza da gerência: os modelos foram escolhidos de acordo com os resultados de especificidade, onde foi procurado o gerenciamento da atenção dos pacientes com suspeita de pTB. Incertezas para a sensibilidade, especificidade e índice SP para esses modelos também foram calculados.
- Incerteza do Índice SP: os modelos escolhidos nesse caso foram obtidos procurando um equilíbrio entre sensibilidade e especificidade. Como nos casos anteriores, as incertezas para sensibilidade, especificidade e o índice SP também foram calculados.

Validação Cruzada

O conjunto de dados usado para o treinamento foi construído com as informações de pTB de certeza (74 pacientes) e não pTB (39 pacientes). Esse conjunto foi dividido em cinco subconjuntos de 20% do total dos dados. São tomados quatro subconjuntos para o treinamento e os 20% dos dados restantes são usados para o teste do modelo. Essa divisão foi realizada 100 vezes de forma aleatória, desenvolvendo treinamentos para cada caso, e em cada uma delas, foi treinada uma rede neural com 100 inicializações diferentes.

Ao final do processo, baseados no melhor resultado das inicializações, foram obtidos cinco modelos, um por cada subconjunto. Cada modelo é analisado com os erros calculados sobre as 100 divisões aleatórias. Esse processo é repetido variando o número de neurônios na camada escondida, com cinco, dez, quinze e vinte neurônios.

Finalizado o processo, podemos calcular a eficiência total dos modelos usados. O erro para cada modelo está dado pela equação:

$$E_{VC}(f_D) = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k E_k(f^k, z_k) \quad (3.2)$$

onde k é o número de subconjuntos, E_k é o erro obtido no k -ésimo subconjunto com z_k elementos e f^k é a função obtida no treinamento, usando os $k - 1$ subconjuntos.

O algoritmo usado no treinamento foi o resilient backpropagation, por causa da sua velocidade e bom resultado frente a outros algoritmos [153]. Uma parada prematura foi estabelecida quando o erro no subconjunto de validação aumentava consideravelmente.

Método Leave one out

O erro calculado pelo método de Leave one out (LOO) é um estimador estatístico de desempenho de um algoritmo de aprendizado. O cálculo desse erro é muito usado para seleção de modelos, pois é não tendencioso apesar do seu erro empírico. Também a diferença entre o erro esperado e o erro dado por LOO é pequeno quando o algoritmo é estável [154].

Para calcular o erro LOO, pode ser usado o método Jackknife, introduzido por Quenouille em 1949 [155]. O Jackknife pode se ver também como um caso especial dos métodos de bootstrap, como foi apresentado por Efron em 1979, para calcular estimadores em funções de distribuição desconhecidas [156].

Esses métodos têm sido muito usados em aplicações onde procura-se achar modelos de regressão ou estruturas em séries temporais [157]. Em áreas como o processamento digital de sinais têm sido muito usado, obtendo bons resultados [158, 159]. Também têm sido usados para seleção de modelos em algoritmos de treinamento de máquinas de vetores de suporte e em classificadores discriminantes de Fisher [160]. Adicionalmente, têm se mostrado estáveis e possuem erros de generalização comparáveis com os métodos clássicos de validação cruzada [156].

O método consiste basicamente em treinar o modelo com todos os dados, deixando um evento apenas de fora. Depois cada etapa de treinamento, a avaliação é realizada sobre o exemplo que não participa no treinamento. Ao final, têm-se tantos modelos quantos exemplos ou observações da base de dados, fazendo com que o cálculo de um modelo geral não seja um trabalho fácil de implementar, comparado com outras técnicas de validação, como a validação cruzada de k subconjuntos dos dados. No total, 113 redes foram treinadas. Cada rede foi treinada com 112 exemplos e testada no evento deixado de fora.

Em cada um dos 113 treinamentos, também foram realizadas 100 inicializações diferentes e a rede com o maior valor (no caso do paciente com pTB) ou menor valor (no caso do paciente sem pTB) era escolhida. O erro Leave one out é calculado usando:

$$E_{LOO}(f_D) = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \ell(f^i, z_i) \quad (3.3)$$

onde m é o número de observações no subconjunto D , composto pelos elementos z_i e usado para construir o algoritmo de aprendizado, f^i é a função obtida depois de treinamento.

Para obter os ímities do intervalo de confiança, procurado a partir dos resultados obtidos com a validação LOO, foi necessário realizar uma análise mais detalhada, devido à natureza dos treinamentos.

Como o número de modelos obtidos é igual ao número de elementos da amostra, devemos usar os cálculos relacionados à distribuição binomial, onde o número de êxitos está dado pelos acertos da rede (3.4). Para obter o intervalo de confiança, é necessário calcular a probabilidade estimada (\hat{p}), dada pela fórmula 3.5. Depois são calculados os limites inferior e superior como nas fórmulas 3.6 e 3.7

$$X \sim B(n, p) \rightarrow N(np, \sqrt{npq}) \quad (3.4)$$

$$\hat{p} = \frac{X}{n} \rightarrow N\left(p, \sqrt{\left(\frac{pq}{n}\right)}\right) \quad (3.5)$$

$$p_{inf} = \frac{X}{(n - X + 1)F_{\frac{\alpha}{2}, (n-X+1), 2X} + X} \quad (3.6)$$

$$p_{inf} = \frac{(X + 1)F_{\frac{\alpha}{2}, 2(X+1), 2(n-X)}}{(n - X)(X + 1)F_{\frac{\alpha}{2}, 2(X+1), 2(n-X)}} \quad (3.7)$$

onde $F_{\alpha/2, a, b}$ é o valor da distribuição F de Fisher-Snedecor com a e b graus de liberdade, o que deixa à sua direita uma probabilidade de $\alpha/2$ para um intervalo de confiança de $(1 - \alpha) * 100\%$ [161]. Os resultados do método *Leave One Out* não puderam ser visualizados com um *Box-plot*.

3.3 Modelo para classificação em mTB

Usando redes neurais do tipo MLP, foi procurado um modelo para classificação dos pacientes mTB de certeza e os não mTB, com o objetivo de obter um apoio no diagnóstico de pacientes com mTB de probabilidade. Assim, procurou-se achar uma rede que ao ser treinada com dados de pacientes do grupo mTB de certeza e casos não mTB, possa ser usada para os dados de diagnóstico do grupo mTB de probabilidade. A arquitetura dessas redes são estabelecidas de forma similar aos casos para a pTB, onde três camadas foram suficientes. A entrada tem quatro

neurônios de acordo com as variáveis obtidas na base de dados, a saída tem um neurônio para classificar se o paciente tem ou não a doença (+1 e -1), e na camada escondida é variado o número de neurônios de um até quinze.

Para o treinamento são juntam-se os subconjuntos de mTB de certeza (7 pacientes) e de não mTB (7 pacientes), e o teste da rede treinada foi realizado com os dados de mTB de probabilidade (29 pacientes). O algoritmo usado foi o resilient backpropagation, pelas características de seu desempenho acima citadas. O critério de parada do algoritmo é determinado pelo número máximo de épocas (1000) e por parada prematura, evitando sobre-treinamento (usando o conjunto de teste). Para cada número de neurônios na camada escondida foram realizadas 100 diferentes inicializações.

O critério para escolher a rede neural foi aquele número de neurônios que tivesse o maior índice SP no conjunto de treinamento e o melhor desempenho com os dados de mTB de probabilidade.

Dois tipos de tratamento da variável idade forma desenvolvidos. Primeiro é realizada uma binarização, convertendo essa informação em +1, quando a idade foi maior do que 39 anos, e -1, quando a idade foi menor igual do que 39 anos. Esse limiar foi obtido a partir da mediana da idade do conjunto total de dados. Um segundo tratamento, foi realizado normalizando a idade como no acima mencionado, ou seja, média zero e variância unitária.

3.4 Grupos de Risco

Uma ferramenta útil para estabelecer grupos de risco para pacientes com suspeita de TB são os mapas auto-organizáveis (SOM). A informação dos pacientes é representada na saída, usando os neurônios disponíveis, e, com algoritmos de agrupamento, é possível estabelecer os grupos de risco juntando respostas dos neurônios do mapa SOM. Uma outra forma pode ser obtida usando redes do tipo Fuzzy-ART, estabelecendo agrupamentos entre os neurônios da rede e os diferentes grupos de risco requeridos. A seguir é descrito como foram desenvolvidas as criações dos grupos de risco usando redes SOM e Fuzzy-ART.

3.4.1 Método SOM

O treinamento de redes tipo SOM precisa de alguns parâmetros como: número de neurônios, tamanho, tipo de treliça e função de vizinhança. O número de neurônios e tamanho são definidos pela resolução do mapa. O tipo de treliça pode ser regular ou irregular, mas deve estar ligada ao processo cooperativo de treinamento. No presente estudo, a treliça escolhida foi a hexagonal, porque todos os neurônios mantêm a

mesma distância do seus vizinhos imediatos.

Existem regras heurísticas para calcular o número de unidades e a dimensão do mapa, com base na análise de componentes principais (PCA). A relação entre os dois primeiros componentes principais pode ser um valor inicial para obter a dimensão entre largura e altura do mapa [43, 148]. Como os dados são binários, foi realizada uma análise de correspondência múltipla (MCA) que é análoga ao PCA, mas aplicável para dados categóricos [41]. A análise realizada em MCA é desenvolvida depois de ter todas as variáveis de forma binária. O resultado se dá na forma de inércias dos dados, as quais são similares às componentes principais em dados contínuos [41]. Essa informação e o número de exemplos da base de dados ajudam a propor um tamanho do mapa [148]. O número de neurônios do mapa é dado por:

$$N = 5\sqrt{Exemplos} \quad (3.8)$$

com N o número de neurônios do mapa e $Exemplos$ o número de eventos para o treinamento do mapa.

A partir do tamanho do mapa, foi realizado o treinamento com os parâmetros sendo determinados experimentalmente.

Para poder agrupar os neurônios do mapa, foi usado o algoritmo *K-means*, que toma a informação dos pesos sinápticos entre neurônios e os agrupa segundo sua proximidade [162].

Para medir a qualidade dos agrupamentos ou *clusters* (daqui para frente termo usado para se referir aos agrupamentos) obtidas pelo algoritmo *K-means*, foram utilizados os índices Davies-Bouldin 3.9 e Silhueta 3.10, que medem a relação entre a distância intra- e inter-*clusters* da seguinte forma:

$$DB = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \max_{i \neq j} \left\{ \frac{S_n(Q_i) + S_n(Q_j)}{S(Q_i, Q_j)} \right\} \quad (3.9)$$

onde n é o número de *clusters*, S_n é a medida da dispersão intra-*cluster* dos agrupamentos Q_i e Q_j , e $S(Q_i, Q_j)$ é a distância entre os centros dos *clusters* [163]. O índice Silhueta é dado por:

$$s(i) = \frac{b(i) - a(i)}{\max\{a(i), b(i)\}} \quad (3.10)$$

onde $a(i)$ é a média da dissimilaridade dos dados i do mesmo *cluster*, $b(i)$ é a média mais baixa de dissimilaridade [164]. Como para cada agrupamento fornece diferentes valores de $s(i)$, é calculado o valor médio do índice, com isso $-1 \leq s(i) \leq 1$.

Grupos de risco para apoio ao diagnóstico da pTB

Três grupos de risco foram propostos, cada um deles representa um risco segundo o número de casos pTB confirmada, pTB provável e não pTB, classificados como grupo de alto, médio e baixo risco respectivamente. Para obter as medidas de sensibilidade foram somadas as informações dos grupos de alto e médio risco e para calcular a especificidade foi usado o grupo de baixo risco.

Primeiro foram estabelecidos grupos de risco para a análise pré-teste (Tabela 3.1). Procurou-se obter modelos com alta sensibilidade, que identifiquem os pacientes com o diagnóstico de pTB.

Uma segunda análise foi estabelecida usando as variáveis do pós-teste, acrescentando resultados de exames como ADA, BAAR, ELISA, cultura de líquido pleural e PCR, mas evitando informações de exames muito invasivos como a biópsia e cultura de tecido pleural. Modelos com alta especificidade (e elevado valor preditivo positivo) podem ser úteis para dirigir os pacientes diretamente para o tratamento, enquanto modelos com alta sensibilidade (e alto valor preditivo negativo) são úteis para encaminhar o paciente para realizar outros testes, com o objetivo de rastrear a real doença que causa o derrame pleural.

Para cada uma das análises, pré-teste e pós-teste, foi realizado um treinamento não supervisionado do mapa, usando como entrada as variáveis da Tabela 3.1. Quando o treinamento da rede foi finalizado, um agrupamento dos pesos sinápticos entre os neurônios foi realizado com o algoritmo de *K-means*, obtendo os três grupos de risco: alto, médio e baixo.

Também, em ambas as análises, um treinamento auto-supervisionado (modelo de treinamento híbrido) foi desenvolvido, incluindo uma variável adicional na entrada do mapa, que aporta informação do diagnóstico do paciente. Essa última abordagem foi realizada para obter informação importante para o subconjunto de dados de pacientes com diagnóstico de probabilidade, observando a sua relação com os grupos de risco formados no treinamento.

Finalmente, para cada uma das análises e treinamentos realizados, também foi desenvolvida uma análise dos grupos de risco obtidos em cada modelo, e assim, poder ter achados em relação com as variáveis usadas no treinamento.

Grupos de risco para apoio ao diagnóstico da mTB

Para essa forma de TB, não foram realizadas duas análises como no caso anterior. A quantidade de dados e informações foi menor, como foi visto nas tabelas 3.4 a 3.6 (mTB de certeza, mTB de probabilidade e não mTB), fornecendo um tamanho diferente para o mapa usado na mTB.

Treinamentos não supervisionados, usando as quatro variáveis disponíveis para

o treinamento, e auto-supervisionados, com a informação adicional do diagnóstico, foram implementados, como no caso da pTB.

Os resultados dos treinamentos do mapa SOM também foram agrupados com o algoritmo *K-means*, visando a fornecer os três grupos de risco como no caso da pTB. Ao final, as informações dos três grupos de risco são comparadas com o desfecho de cada um dos pacientes.

De forma similar à análise de pTB de probabilidade, as informações das variáveis dos pacientes com mTB (sexo, idade, status HIV e habitante de rua), são apresentadas ao modelo treinado e agrupado, procurando fornecer informação adicional ao médico para os casos que não tiveram confirmação.

As informações disponíveis para a mTB são mais limitadas do que no caso da pTB, resultando em dificuldades para o método. Os treinamentos e agrupamento dos mapas para o desenvolvimento dos grupos de risco para o apoio da mTB foi mais complexo do que na pTB. Isso foi evidenciado, por exemplo, no desenvolvimento do tamanho do mapa, uma vez que o tamanho do mapa se relaciona diretamente com a quantidade de dados.

3.4.2 Método Fuzzy-ART

Para o treinamento das redes Fuzzy-ART foi necessário estudar o parâmetro de vigilância, de forma que os agrupamentos formados por cada um dos neurônios na saída fossem de boa qualidade. Para determinar o número certo de agrupamentos também foram medidos os índices DB e Silhueta.

Como os resultados desse método foram comparados com os grupos de risco obtidos pelo método SOM, o número de saídas da rede (agrupamentos) foi fixado em três. Assim, foram calculadas a sensibilidade e especificidade do método usado, de forma similar a como foi feito para os grupos de risco do método SOM.

O método foi aplicado unicamente para os pacientes de pTB, usando as mesmas análises que no método SOM. Desta forma foram procuradas informações quando a rede era treinada com variáveis do pré-teste e o resultado comparado à análise pós-teste.

Capítulo 4

Resultados

Inicialmente, são mostrados os resultados para a análise da incerteza (intervalo de confiança) dos métodos supervisionados com redes MLP para o apoio ao diagnóstico da pTB. Em seguida, apresentamos os grupos de risco, diferenciando as análises pré-teste e pós-teste, assim como o uso não supervisionado e auto-supervisionado das redes SOM. No final, os resultados usando redes Fuzzy-ART são mostrados.

Para o apoio ao diagnóstico da mTB, primeiro são mostrados resultados para quando as redes MLP foram usadas para detectar a doença em pacientes que têm diagnóstico mTB de probabilidade. Uma construção de grupos de risco também foi realizada com redes SOM, apresentados na última parte da presente seção.

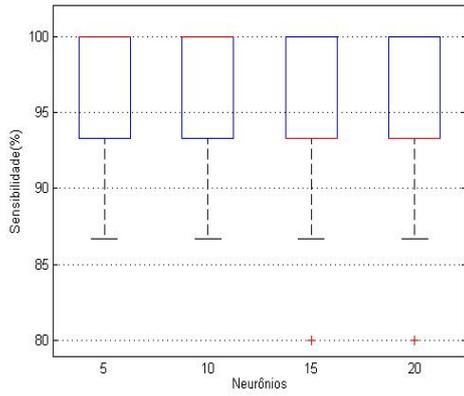
4.1 Modelos para apoio ao diagnóstico da pTB

Medições da incerteza dos modelos MLP, e grupos de risco criados a partir de redes SOM são apresentados nesta subseção.

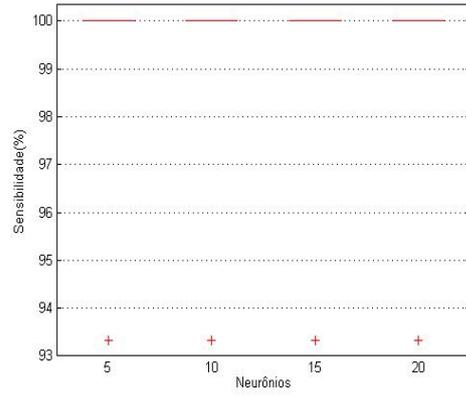
4.1.1 Incerteza dos modelos MLP usando validação cruzada

Gráficos Box-plot [165] foram usados para mostrar o efeito das diferentes divisões aleatórias realizadas para cada número de neurônios na camada escondida.

A sensibilidade, especificidade e índice SP dos modelos de alta sensibilidade, úteis para triagem, estão apresentadas nas figuras 4.1, 4.2 e 4.3 respectivamente. As figuras 4.4 até 4.6 referem-se a essas características para os modelos de alta especificidade, úteis para encaminhamento do paciente ao tratamento sem necessidade de outros exames. Finalmente, são mostrados os modelos escolhidos quanto ao equilíbrio entre sensibilidade e especificidade (Figuras 4.7 até 4.9).

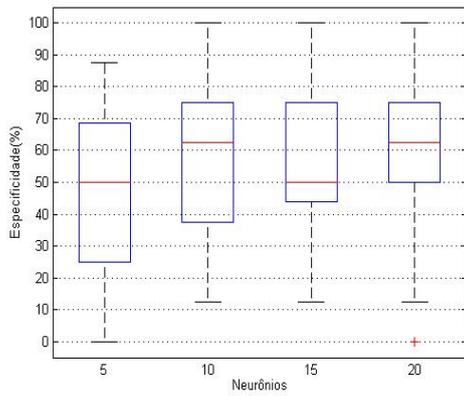


a) Pré-teste

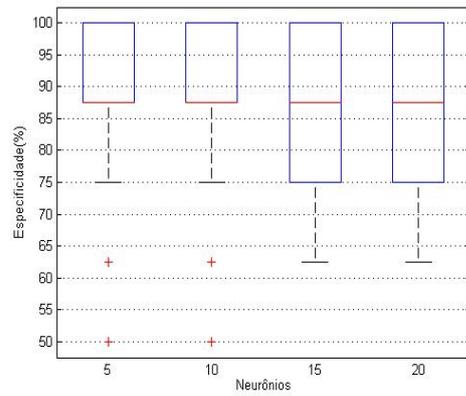


b) Pós-teste

Figura 4.1: Sensibilidade para os modelos escolhidos baseado na Incerteza da Triagem

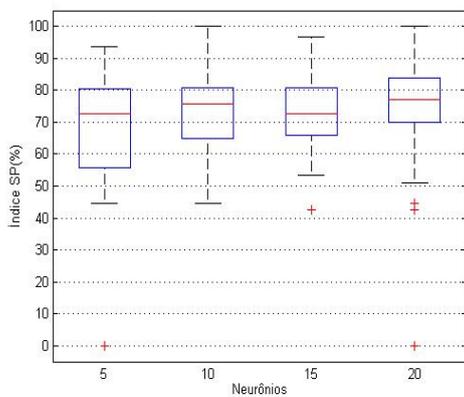


a) Pré-teste

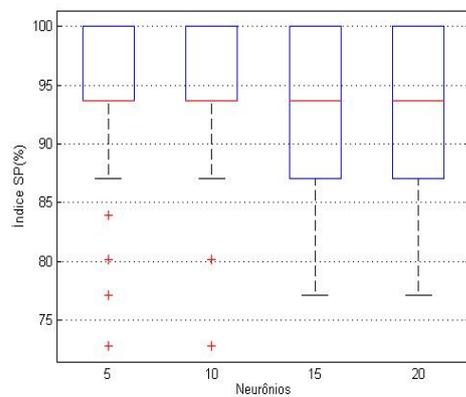


b) Pós-teste

Figura 4.2: Especificidade para os modelos escolhidos baseado na Incerteza da Triagem

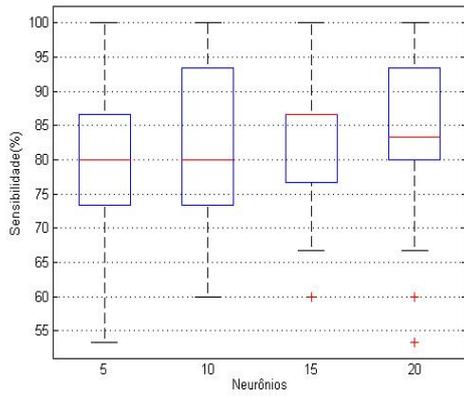


a) Pré-teste

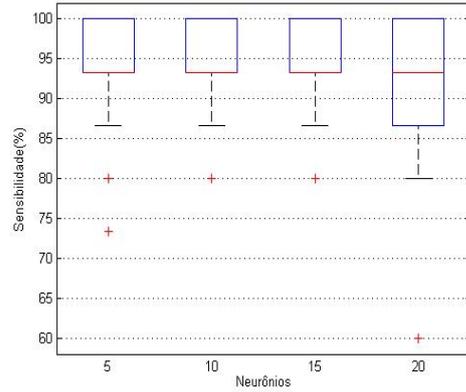


b) Pós-teste

Figura 4.3: Índice SP para os modelos escolhidos baseado na Incerteza da Triagem

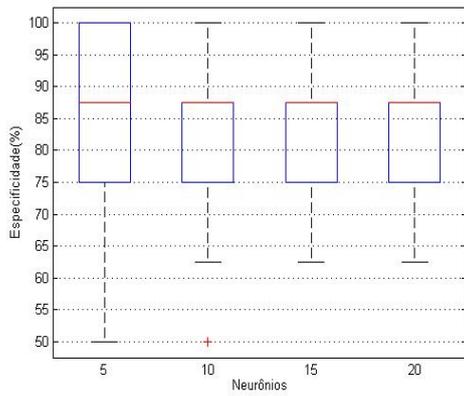


a) Pré-teste

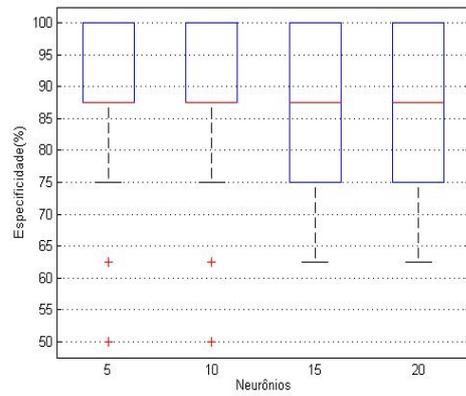


b) Pós-teste

Figura 4.4: Sensibilidade para os modelos escolhidos baseado na Incerteza da Gerência

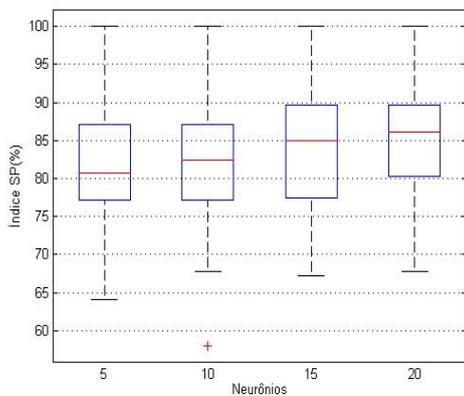


a) Pré-teste

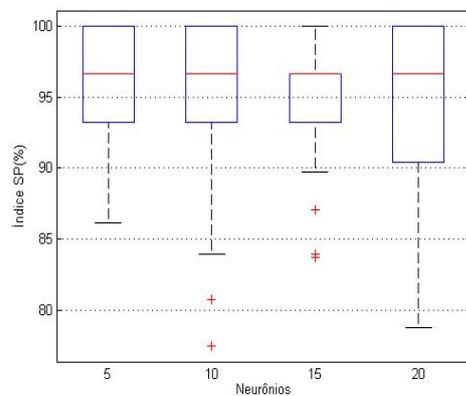


b) Pós-teste

Figura 4.5: Especificidade para os modelos escolhidos baseado na Incerteza da Gerência

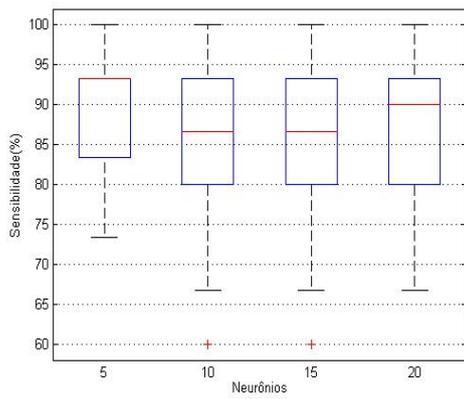


a) Pré-teste

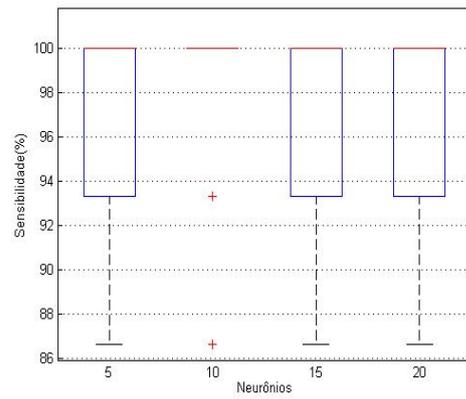


b) Pós-teste

Figura 4.6: Índice SP para os modelos escolhidos baseado na Incerteza da Gerência

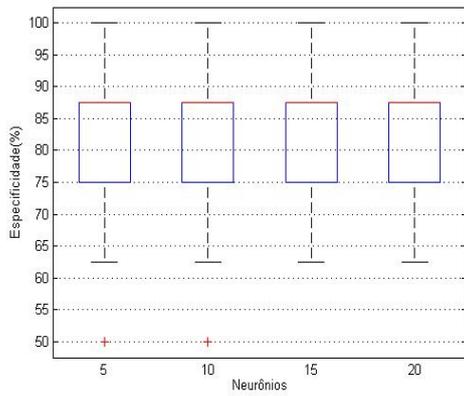


a) Pré-teste

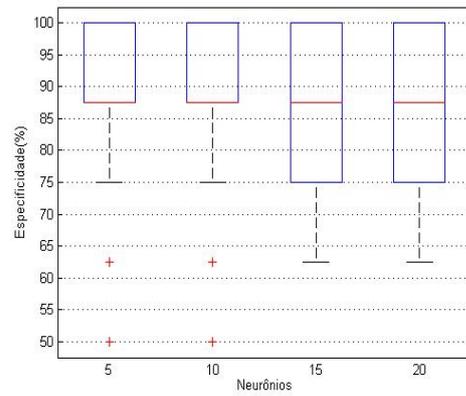


b) Pós-teste

Figura 4.7: Sensibilidade para os modelos escolhidos baseado no Índice SP

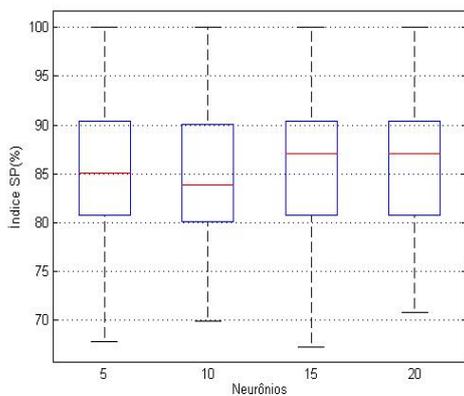


a) Pré-teste

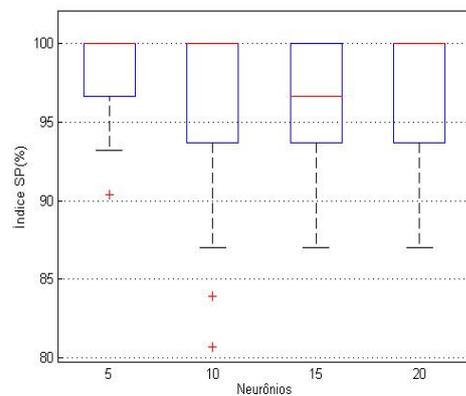


b) Pós-teste

Figura 4.8: Especificidade para os modelos escolhidos baseado no Índice SP



a) Pré-teste



b) Pós-teste

Figura 4.9: Índice SP para os modelos escolhidos baseado no Índice SP

4.1.2 Incerteza dos modelos MLP usando LOO

No caso do LOO, foi necessário realizar uma apresentação dos resultados de forma diferente, por causa da quantidade de modelos que produz a técnica. No total, 113 modelos são obtidos por cada aplicação (triagem, gerência da atenção e equilíbrio triagem-gerência). Como nos casos anteriores, os resultados são apresentados em modelos escolhidos segundo sensibilidade, especificidade e índice SP.

As figuras 4.10 até 4.18 apresentam os resultados para modelos com diferentes números de neurônios na camada escondida.

4.1.3 Grupos de Risco para apoio ao diagnóstico da pTB

Primeiro são mostrados os resultados para a análise pré-teste, apresentando informação relevante do mapa como a matriz unificada de pesos, valor dos índices que medem qualidade de agrupamento, o mapa agrupado em grupos de risco, os mapas das variáveis e, finalmente, as regiões do mapa que foram ativadas com os pacientes com diagnóstico pTB de probabilidade.

Para cada análise, são mostrados também, os resultados obtidos pelas formas de treinamento dos mapas: Não Supervisionado e Auto Supervisionado.

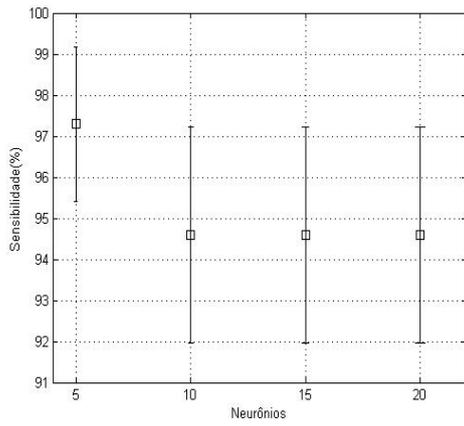
Análise pré-teste com redes SOM treinadas de forma não supervisionada

Ao realizar a análise MCA sobre os dados binários, foram encontradas as inércias dos dados. A tabela 4.1 mostra os resultados depois de realizar a análise MCA. De forma similar a uma análise PCA, onde são tomadas as duas primeiras componentes principais, no MCA são tomadas as duas primeiras inércias [41].

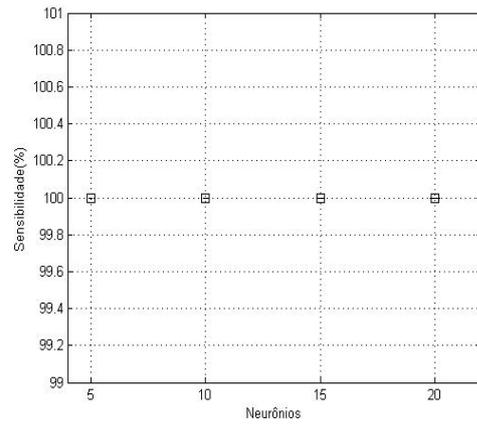
Como é mostrado na Tabela 4.1, a relação entre a primeira e segunda inércia (0,4377/0,3554) é de 1,1097, o que define a relação entre altura e largura do mapa. O número de neurônios é de 58,09, o qual é aproximado a 60, segundo a expressão 3.8.

Foram treinados mapas de tamanho de 9 X 7 e 8 X 7 neurônios, que cumprem com os parâmetros de dimensão calculados anteriormente. Nesses casos, os mapas resultantes tinham neurônios que nunca foram ativados, o que resulta em um mapa que não possui uma boa representação dos dados. Assim, foi variado o tamanho do mapa até encontrar estruturas que possam representar melhor os dados, evitando neurônios não ativados. Finalmente, um tamanho de mapa foi encontrado com dimensões 3 X 2 neurônios, mantendo a relação entre altura e largura o mais próximo ao valor obtido pelas inércias da análise MCA.

A matriz unificada de pesos (U-matriz) do mapa treinado ajuda a interpretar as diferenças regiões que representam os agrupamentos do mapa segundo as cores que representam as distâncias entre os neurônios (Figura 4.19). A barra de cores

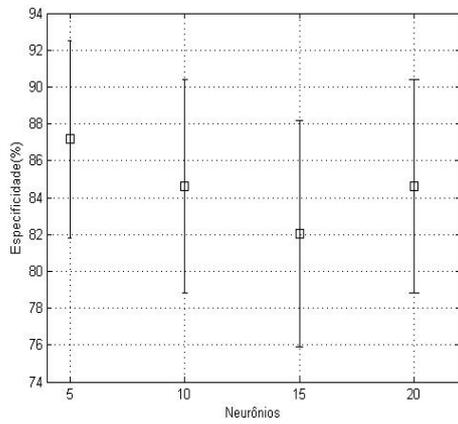


a) Pré-teste

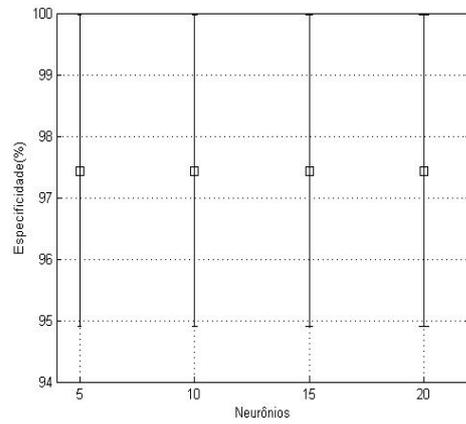


b) Pós-teste

Figura 4.10: Sensibilidade para os modelos escolhidos baseado na Triagem

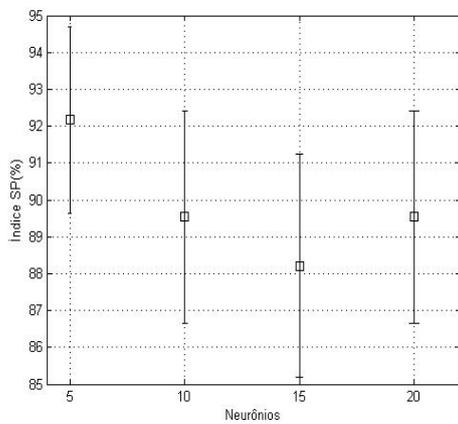


a) Pré-teste

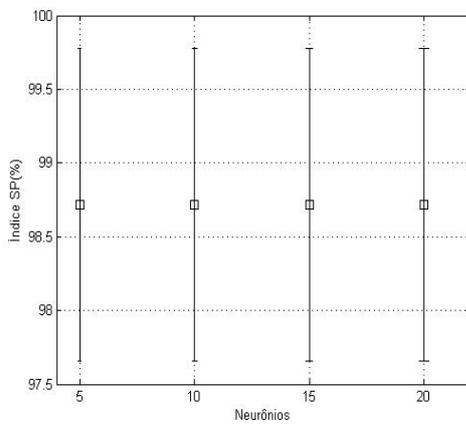


b) Pós-teste

Figura 4.11: Especificidade para os modelos escolhidos baseado na Triagem

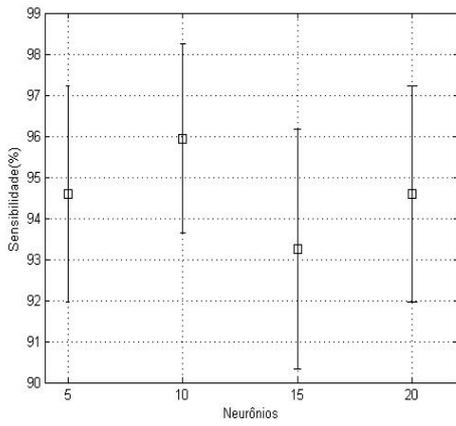


a) Pré-teste

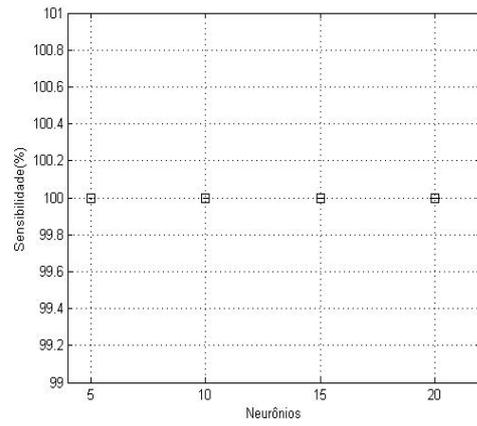


b) Pós-teste

Figura 4.12: Índice SP para os modelos escolhidos baseado na Triagem

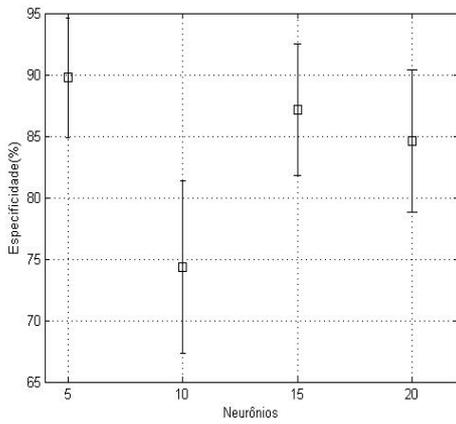


a) Pré-teste

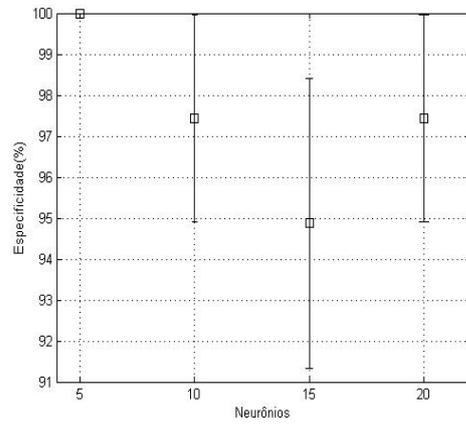


b) Pós-teste

Figura 4.13: Sensibilidade para os modelos escolhidos baseado na Gerência

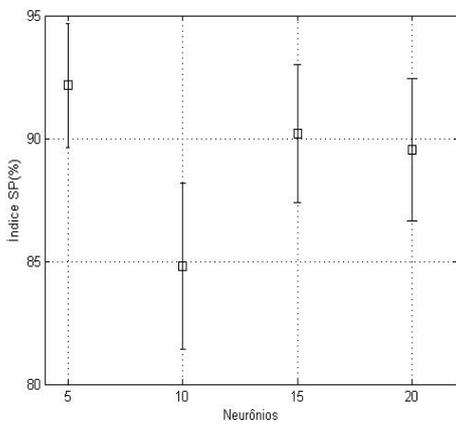


a) Pré-teste

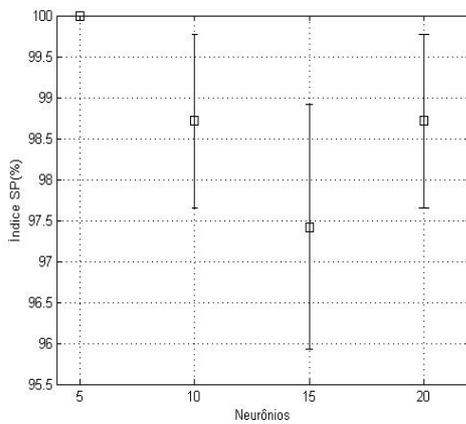


b) Pós-teste

Figura 4.14: Especificidade para os modelos escolhidos baseado na Gerência

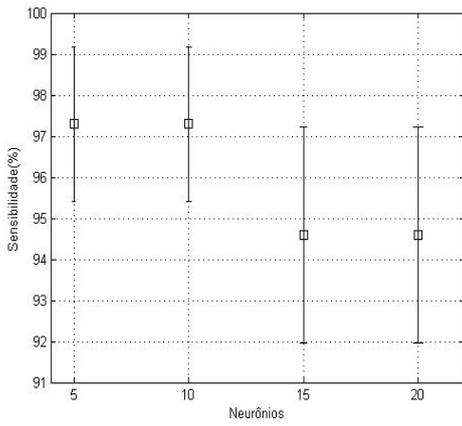


a) Pré-teste

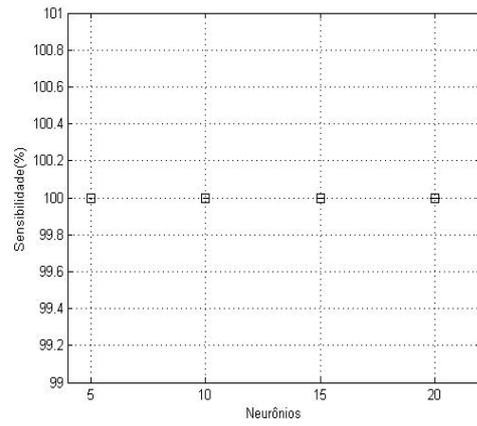


b) Pós-teste

Figura 4.15: Índice SP para os modelos escolhidos baseado na Gerência

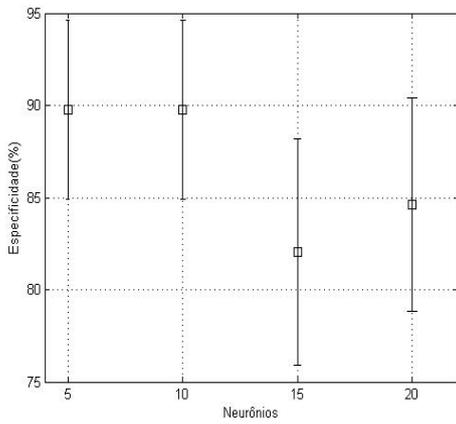


a) Pré-teste

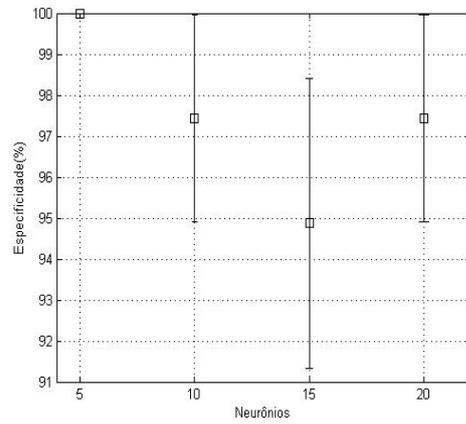


b) Pós-teste

Figura 4.16: Sensibilidade para os modelos escolhidos baseado no índice SP

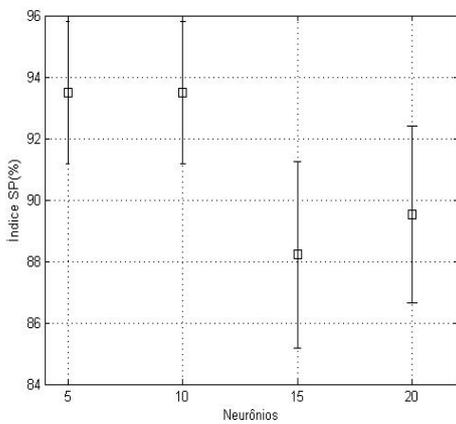


a) Pré-teste

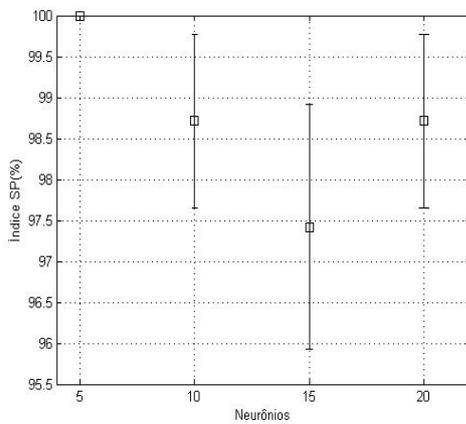


b) Pós-teste

Figura 4.17: Especificidade para os modelos escolhidos baseado no índice SP



a) Pré-teste



b) Pós-teste

Figura 4.18: Índice SP para os modelos escolhidos baseado no índice SP

permite associar proximidades e afastamentos entre neurônios. As cores azuis são mostradas como os neurônios mais próximos.

Depois de aplicado o algoritmo *K-means*, agrupando a informação dos pesos sinápticos entre neurônios, foram obtidos diferentes resultados para diferentes números de grupos formados. O índice DB mostra a qualidade desses agrupamentos, quando seu valor é pequeno, a distância inter-*clusters* é maior que a distância intra-*clusters* [163], o que significa que o *cluster* é consistente. Contrariamente, a medida entregada pela média dos índices Silhoueta, apresenta valores altos quando o agrupamento é bem realizado [164]. A figura 4.20 mostra os resultados para os índices quando são escolhidos diferentes números de agrupamentos no algoritmo *K-means*.

Podemos observar da figura 4.20 que os dois índices mostram um bom agrupamento quando dividimos a informação dos pesos dos neurônios em três *clusters*. Isto permitiu dividir o mapa em três grupos de risco: alto, médio e baixo.

Para determinar o grupo de risco, o critério foi estabelecido pelo número de ativações que tinha o mapa para os dados de pacientes com TB [identificados como (+)pTB] e os negativos. Assim, se o *cluster* era ativado por mais dados (+)pTB, então o grupo foi classificado como de alto risco. Quando a relação entre as ativações TB e não TB era próxima a um, os *clusters* foram classificados como de risco médio. Se mais ativações estavam dadas pelos casos não (-)pTB, o *cluster* foi classificado como de baixo risco. A figura 4.21 mostra o mapa dividido nos três grupos de risco e o número de ativações de cada neurônio. A tabela 4.2 mostra informações detalhadas dos grupos de risco obtidos com o mapa treinado e agrupado.

Em um sistema de apoio ao diagnóstico é possível juntar informação dos grupos alto e médio risco para obter uma medida da sensibilidade da técnica. Assim, para o nosso caso, podemos dizer que o sistema com rede SOM e informação do pré-teste tem uma boa sensibilidade, de 85%, e uma baixa especificidade, de 30%.

Informações de cada uma das variáveis também podem ser visualizadas. A figura 4.22 mostra os mapas para cada uma das variáveis usadas no treinamento da rede. Finalmente, apresentamos à rede os dados dos 22 pacientes com diagnóstico pTB de probabilidade. A figura 4.23 mostra essas ativações no mapa etiquetado com os grupos de risco. Observamos que 4 pacientes ativam o *cluster* de alto risco, e 13 ativam o *cluster* de médio risco. Ao juntar os resultados dos dois *clusters* temos uma sensibilidade de 77% para esses casos. Nesses casos de probabilidade, a rede pode ser útil, para o médico que não tem suspeita mas não certeza sobre o diagnóstico de pTB.

Tabela 4.1: Resultados da análise MCA para os dados no pré-teste

Valor singular	Inércia	Valor Chi-Quadrado	Porcentagem	Porcentagem Acumulada
0,6616	0,4377	166,7788	39,61	39,61
0,5962	0,3554	135,4136	32,16	71,77
0,5586	0,3120	118,8777	28,23	100
Total	1,1052	421,0701	100	

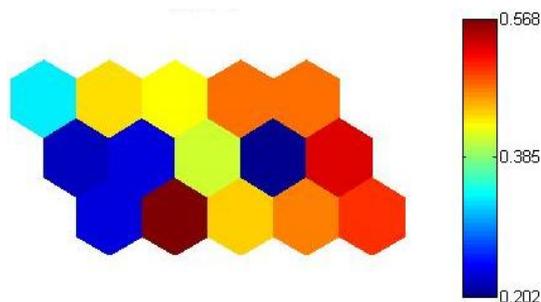


Figura 4.19: U-matriz para a rede SOM com treinamento não supervisionado no pré-teste

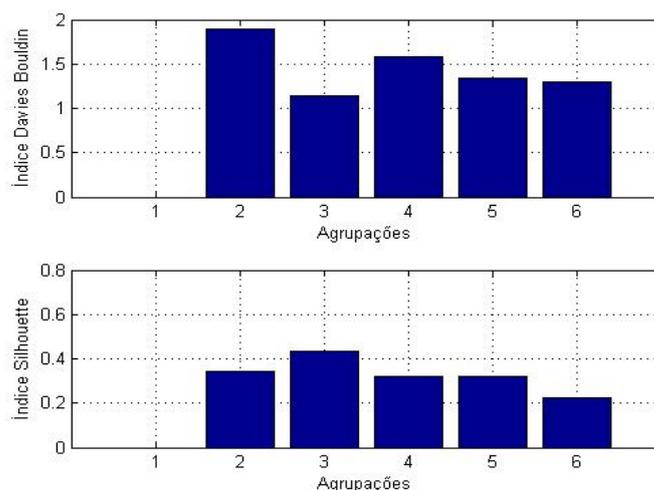


Figura 4.20: Índices Davies-Bouldin e Silhouette para o mapa treinado no pré-teste de forma não supervisionada

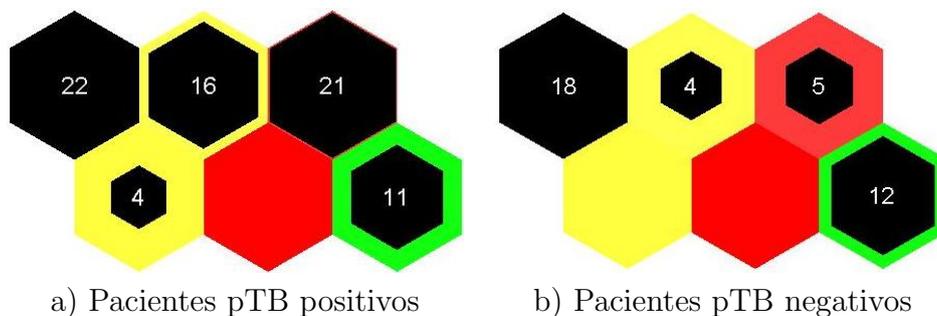


Figura 4.21: Mapa com grupos de risco. Alto (vermelho), Médio (amarelo) e Baixo (Verde) para o treinamento não supervisionado no pré-teste

Tabela 4.2: Resultados para a classificação em 3 grupos de risco no mapa na análise pré-teste não supervisionado

RISCO (Cor)	Casos com pTB		Casos sem pTB		Total por grupo
	Número de Pacientes	Porção do grupo (%)	Número de Pacientes	Porção do grupo (%)	
Alto (Vermelho)	21	80%	5	20%	26
Médio (Amarelo)	42	66%	22	34%	64
Baixo (Verde)	11	47%	12	53%	23
Total Pacientes	74		39		113

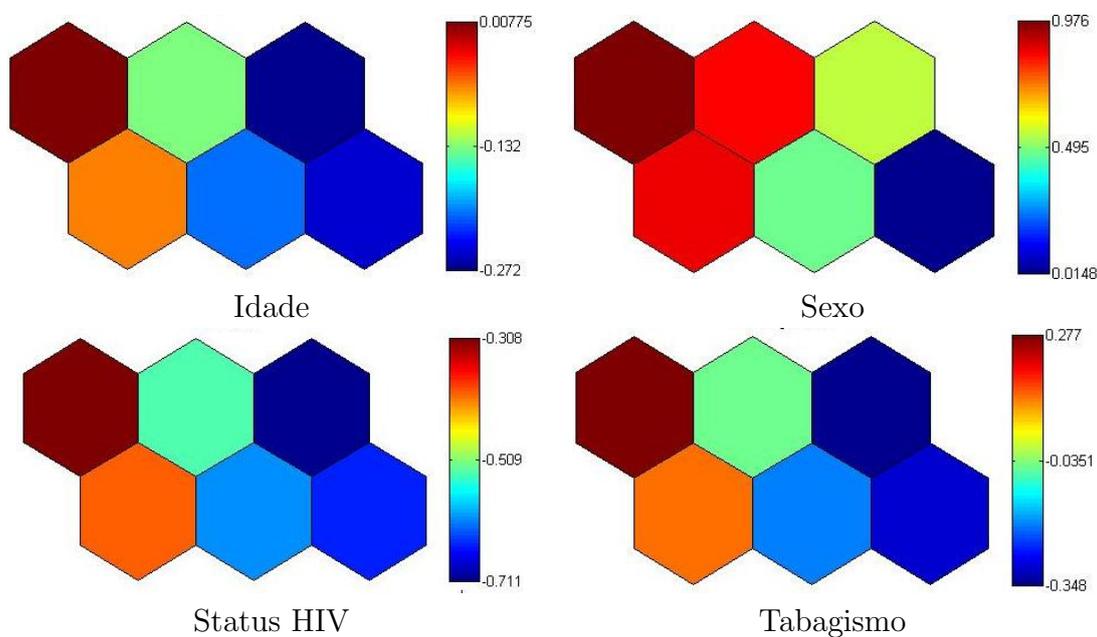


Figura 4.22: Mapas das variáveis usadas no treinamento não supervisionado da rede SOM na análise pré-teste

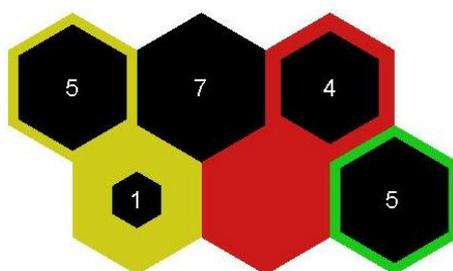


Figura 4.23: Ativações dadas pelos 22 pacientes com diagnóstico não conclusivo na análise pré-teste com treinamento não supervisionado

Análise pré-teste com redes SOM treinadas de forma auto-supervisionada

A figura 4.24 mostra a matriz unificada de pesos e a figura 4.25 apresenta os índices DB e Silhouette para os *clusters* formados pelo mapa agrupado por *K-means* quando se acrescenta a variável pTB +1 ou -1.

Na figura 4.24 podemos observar duas regiões distintas. Na parte esquerda está a região com valores mais altos na saída do mapa, com cor vermelha. Na direita, estão os valores menores para a saída do mapa, com cores azuis.

Os índices obtidos para os agrupamentos (Figura 4.25) mostram que para o índice DB o melhor número de *clusters* é três, mas a diferença com os outros valores é mínima. Já para o índice Silhouette, o melhor valor é para dois *clusters*.

Como queremos fazer uma comparação com o método não supervisionado, e o mapa dividido em três grupos de risco fornece mais informação, dividimos então o mapa treinado em três grupos de risco. A figura 4.26 mostra esse mapa dividido.

A Tabela 4.3 mostra os resultados segundo as ativações no mapa dividido. Como no caso anterior, podemos juntar a informação dos *clusters* de alto e médio risco e obter a sensibilidade da técnica. Nesse caso, temos uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 100%.

A figura 4.27 mostra os mapas das variáveis usadas no treinamento. O grupo de risco alto se relaciona com idades menores, como está na figura 4.27a, que tem os valores mais negativos no neurônio de alto risco. O intervalo de variação dessa variável no mapa é maior do que nas outras variáveis (de -0,43 a 0,12). Também a variável tabagismo se relaciona, mas com um intervalo de menor valor (-0,34 a 0,17).

Para os casos com diagnóstico pTB de probabilidade, apresentamos esses dados na entrada do mapa treinado e etiquetado, a figura 4.28 mostra o número de ativações por cada neurônio. O maior número de ativações acontece no *cluster* de risco médio com 12 ativações, seguida do *cluster* de baixo risco com sete ativações. Ao juntar informações dos grupos de alto e médio risco obtivemos uma sensibilidade nesses casos de 68

Análise pós-teste com redes SOM treinadas de forma não supervisionada

O procedimento de tratamento dos dados foi similar ao realizado nas análises pré-teste.

Depois de realizar a análise MCA das variáveis codificadas, foi obtido o valor das inércias para os dados (ver Tabela 4.4). Ao calcular a relação entre a primeira e a segunda inércia temos que as dimensões do mapa devem ter uma relação também de 1,3.

Mapas com dimensões 9 X 7 neurônios cumprem com a relação de neurônios e dimensões, mas existem muitos neurônios que não foram ativados. Reduzindo o

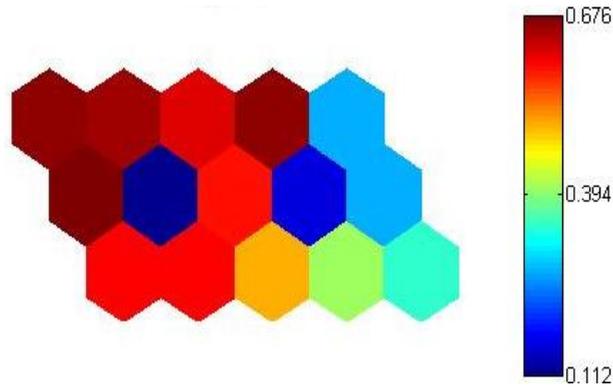


Figura 4.24: U-matriz para a rede SOM com treinamento auto-supervisionado no pré-teste

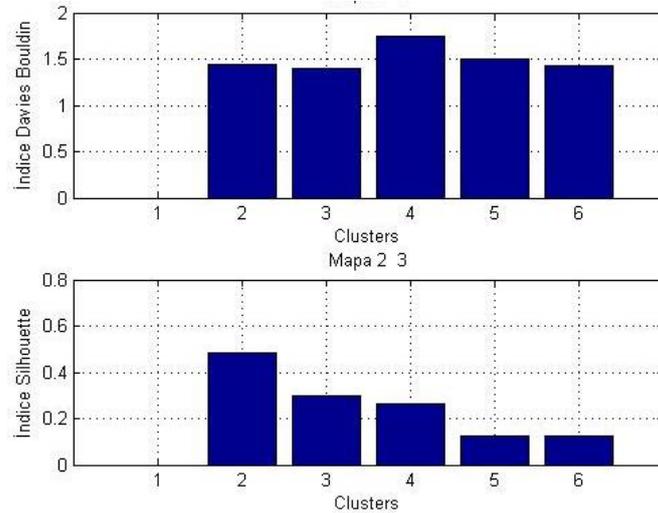
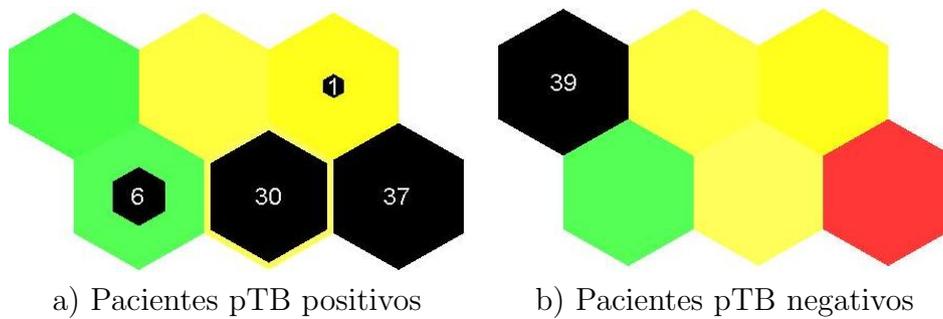


Figura 4.25: Índices Davies-Bouldin e Silhouette para o mapa treinado no pré-teste de forma auto-supervisionada



a) Pacientes pTB positivos

b) Pacientes pTB negativos

Figura 4.26: Mapa com grupos de risco. Alto (vermelho), Médio (amarelo) e Baixo (Verde) para o treinamento auto-supervisionado no pré-teste

Tabela 4.3: Resultados para a classificação em 3 grupos de risco no mapa na análise pré-teste auto-supervisionado

RISCO (Cor)	Casos com pTB		Casos sem pTB		Total por grupo
	Número de Pacientes	Porção do grupo (%)	Número de Pacientes	Porção do grupo (%)	
Alto (Vermelho)	37	100%	0	0%	37
Médio (Amarelo)	31	100%	0	0%	31
Baixo (Verde)	6	13%	39	87%	45
Total Pacientes	74		39		113

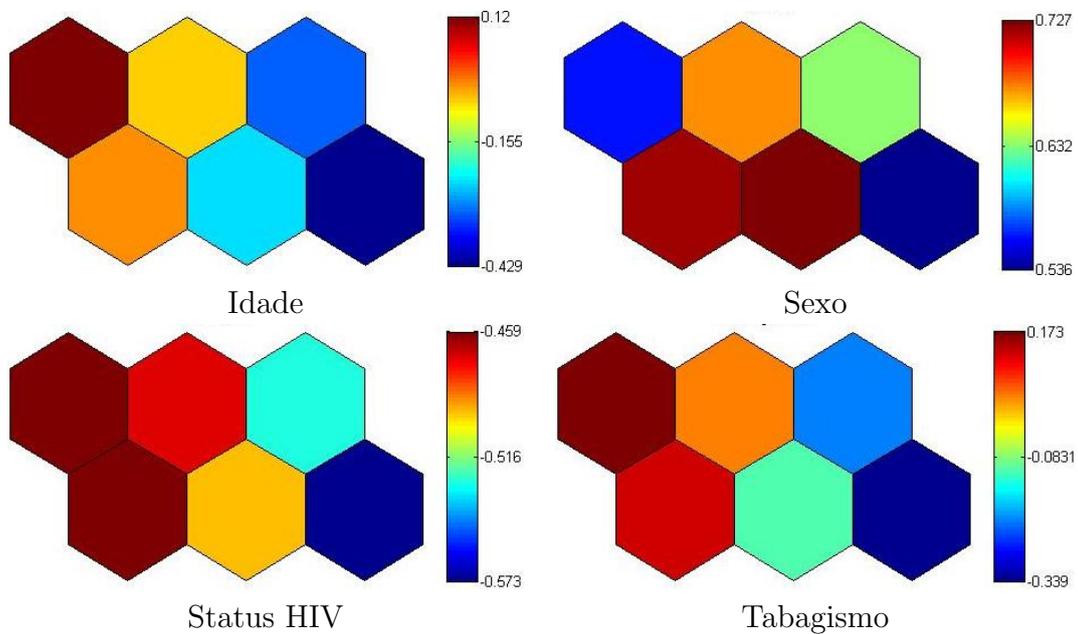


Figura 4.27: Mapas das variáveis usadas no treinamento auto-supervisionado da rede SOM na análise pré-teste

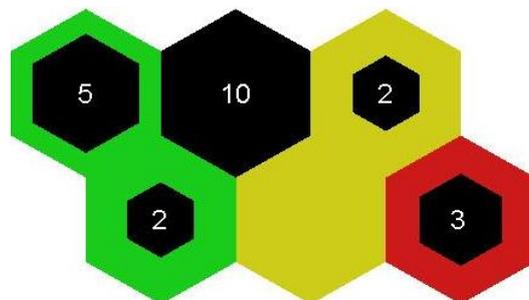


Figura 4.28: Ativações dadas pelos 22 pacientes com diagnóstico pTB de probabilidade na análise pré-teste com treinamento auto-supervisionado

tamanho do mapa, encontramos que um mapa de 5 X 4 neurônios tem um bom desempenho quanto ao número de neurônios ativados e a relação das dimensões.

A figura 4.29 mostra a matriz unificada de pesos para o mapa treinado, onde podemos observar três regiões: uma na parte superior do mapa, outra na parte média e esquerda inferior, e finalmente a parte direita inferior. A U-matriz nos indica que existem três grupos no mapa treinado, mas uma análise mais aprofundada é necessária.

Para determinar o melhor número de *clusters* ao aplicar o algoritmo *K-means*, são calculados os índices DB e Silhouette como na análise pré-teste. A figura 4.30 mostra os índices para cada número de *clusters*, como o mapa é de cinco por quatro neurônios podemos fazer agrupações desde 2 até obter um *cluster* por neurônio, ou seja vinte.

Na figura 4.30, vemos que o índice DB para três *clusters* tem valor alto, e para um número de 15 neurônios seria a melhor opção. Para o índice Silhueta, a melhor opção é o valor para dois *clusters*, e o mesmo índice para três *clusters* seria o segundo maior valor, o que concorda com a nossa decisão de usar apenas três *clusters*.

Como queremos obter três grupos de risco, similares aos casos da análise pré-teste, escolhemos esse número e agrupamos com o algoritmo de *K-means* os pesos sinápticos do mapa treinado. A figura 4.31 mostra o mapa com os grupos de risco e as ativações em cada caso.

Como os critérios usados na análise pré-teste, etiquetamos os *clusters* do mapa a partir do número de ativações por *cluster*, deixando o maior número de ativações de casos pTB positivos, ou a maior relação ativações positivas pTB versus não pTB no *cluster* de alto risco. A Tabela 4.5 mostra o número de ativações e etiqueta recebida por cada *cluster*.

Da Tabela 4.5 podemos observar que os resultados incrementam quanto à sensibilidade e especificidade por causa de mais informação disponível para o treinamento do mapa. A sensibilidade do mapa treinado e etiquetado atinge um 91% e a especificidade um 87%, sendo maior a sensibilidade em 6% e a especificidade em 57% à análise pré-teste com treinamento não supervisionado.

Como nos casos anteriores, é possível obter informação adicional dos mapas de variáveis e possíveis relações com os grupos de risco. Para isto, na figura 4.32, são mostrados os mapas das variáveis usadas no treino.

De todas as variáveis, a que tem um intervalo de variação maior é o Tabagismo (de -0,8 a 0,28), seguida pelo Status HIV (de -0,88 a -0,11). A de menor intervalo de variação é a variável Idade com valores desde -0,43 até 0,2.

Finalmente, os casos com diagnóstico pTB de probabilidade são apresentados ao mapa treinado e agrupado. A figura 4.33 mostra o número das ativações em cada grupo de risco, sendo o grupo de risco médio o que tem mais ativações com nove.

Tabela 4.4: Resultados da análise MCA para os dados no pós-teste

Valor singular	Inércia	Valor Chi-Quadrado	Porcentagem	Porcentagem Acumulada
0,5656	0,3199	286,6055	25,03	25,03
0,4462	0,1991	178,3835	15,58	40,60
0,4124	0,1701	152,3927	13,31	53,91
0,3890	0,1514	135,6110	11,84	65,75
0,3608	0,1302	116,6194	10,18	75,93
0,3552	0,1262	113,0357	9,87	85,80
0,3037	0,0922	82,6477	7,22	93,02
0,2987	0,0892	79,9483	6,98	100,00
Total	1,2782	1145,2437	100,00	

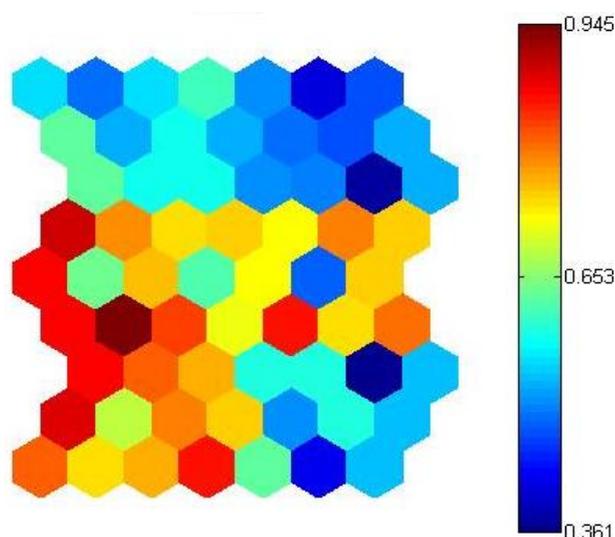


Figura 4.29: U-matriz para a rede SOM com treinamento não supervisionado no pós-teste

Tabela 4.5: Resultados para a classificação em 3 grupos de risco no mapa na análise pós-teste não supervisionada

RISCO (Cor)	Casos com pTB		Casos sem pTB		Total por grupo
	Número de Pacientes	Porção do grupo (%)	Número de Pacientes	Porção do grupo (%)	
Alto (Vermelho)	31	97%	1	3%	32
Médio (Amarelo)	36	90%	4	10%	40
Baixo (Verde)	7	17%	34	83%	41
Total Pacientes	74		39		113

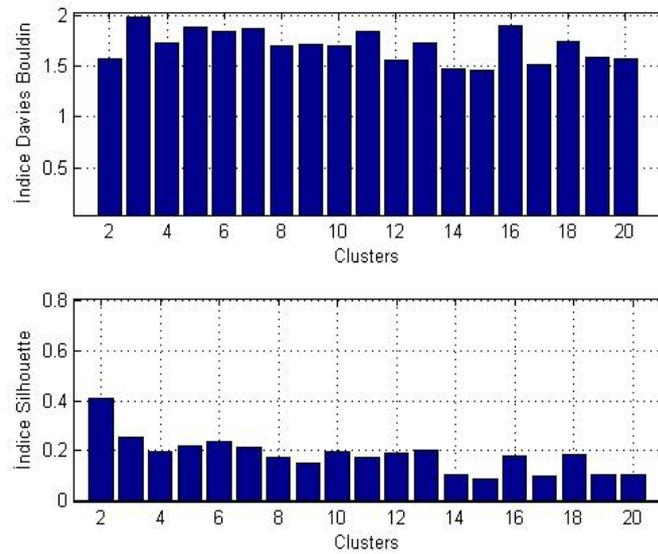


Figura 4.30: Índices DB e Silhouette para as agrupações do mapa treinado de forma não supervisionada na análise pós-teste

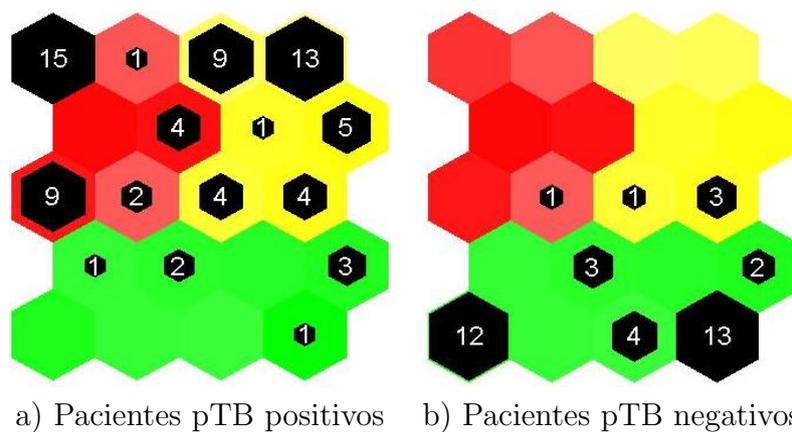


Figura 4.31: Mapa com grupos de risco. Alto (vermelho), Médio (amarelo) e Baixo (Verde) para o treinamento não supervisionado no pós-teste

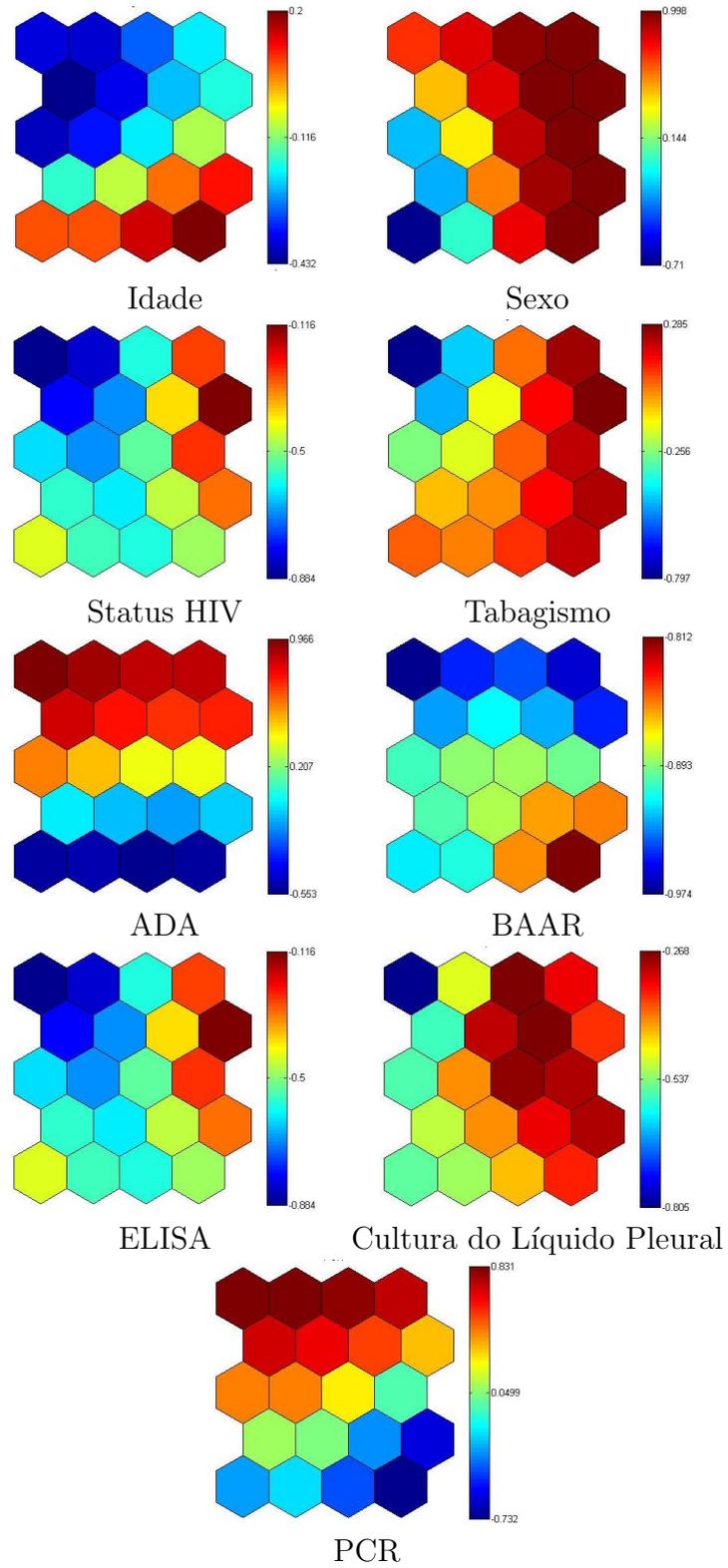


Figura 4.32: Mapas das variáveis usadas no treinamento não supervisionado da análise pós-teste

Ao juntar os *clusters* ou grupos de risco alto e médio, obtemos uma sensibilidade de 73% nesses casos.

Análise pós-teste com redes SOM treinadas de forma auto-supervisionada

No treinamento auto-supervisionado utilizamos um vetor de entrada de 10 variáveis, nove como no treinamento não supervisionado mais uma adicional que tem informação do diagnóstico final. Assim, foi treinada a rede de forma similar aos casos anteriores, obtendo um mapa com matriz unificada de pesos visualizada na figura 4.34.

Podemos observar nessa matriz unificada (Figura 4.34), que existem duas regiões bem marcadas pelos tons azuis na parte inferior do mapa, e outra região de tons mais amarelos na parte superior, com uma diferença na parte superior direita que tem mais tons azuis. Assim, inicialmente o mapa mostra três *clusters*, o que a figura 4.35, evidencia como uma divisão.

Dessa figura (Fig. 4.35), podemos observar que os dois índices coincidem com que a melhor escolha para o número de *clusters* é dois. Contudo, três *clusters* têm índices muito próximos aos obtidos para dois *clusters*. Além, como nos casos anteriores, para o objetivo do presente estudo é de interesse poder dividir o mapa em três *clusters*.

O mapa treinado e etiquetado é mostrado na figura 4.36, onde as ativações em cada neurônio também podem ser visualizadas. A Tabela 4.6 mostra o número de ativações em cada *cluster* com a sua respectiva etiqueta. Como nos casos anteriores, foi dada uma prioridade aos casos pTB positivos por causa da sua importância. Para o presente caso, a sensibilidade atinge um 100%, juntando os *clusters* de alto e médio risco. A especificidade pode atingir um 100% também, quando é tomado o *cluster* verde como de não pTB. Esse mapa com toda a informação foi usado para encontrar relações entre variáveis de treinamento com os grupos de risco gerados. A figura 4.37 mostra os mapas para cada uma das variáveis usadas no treinamento.

De novo, a variável que tem um intervalo de variação para os seus valores é o Tabagismo (de -0,58 a 0,31), seguida pela variável Idade (-0,46 a 0,20), e, finalmente, a variável Status HIV com um intervalo de variação de -0,77 a -0,29.

Continuando com os resultados de forma similar às análises anteriores, temos os 22 pacientes com diagnóstico pTB de probabilidade, os quais foram apresentados no mapa treinado e etiquetado. A figura 4.38 mostra quais regiões do mapa são ativadas por esses dados. Calculando o número de ativações nos *clusters* alto e médio, podemos ter uma medida de sensibilidade, a que atinge um valor de 68

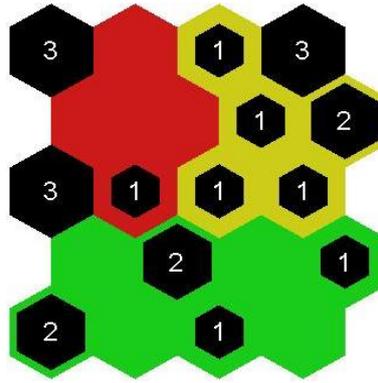


Figura 4.33: Ativações dadas pelos 22 pacientes com diagnóstico não conclusivo na análise pós-teste com treinamento não supervisionado

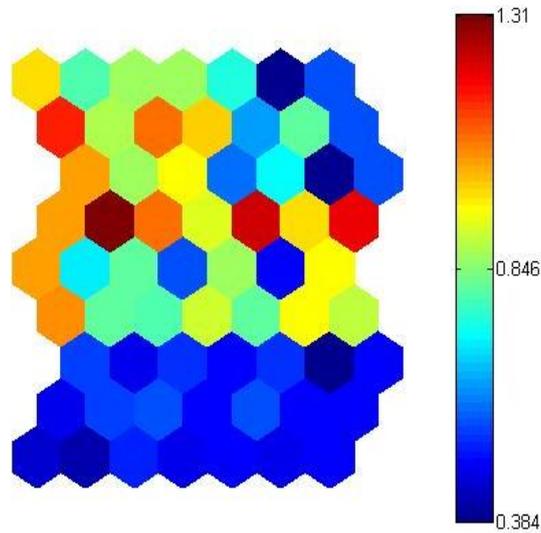


Figura 4.34: U-matriz para a rede SOM com treinamento auto-supervisionado no pós-teste

Tabela 4.6: Resultados para a classificação em 3 grupos de risco no mapa na análise pós-teste de forma auto-supervisionada

RISCO (Cor)	Casos com pTB		Casos sem pTB		Total por grupo
	Número de Pacientes	Porção do grupo (%)	Número de Pacientes	Porção do grupo (%)	
Alto (Vermelho)	40	100%	0	0%	40
Médio (Amarelo)	34	100%	0	0%	34
Baixo (Verde)	0	0%	39	100%	39
Total Pacientes	74		39		113

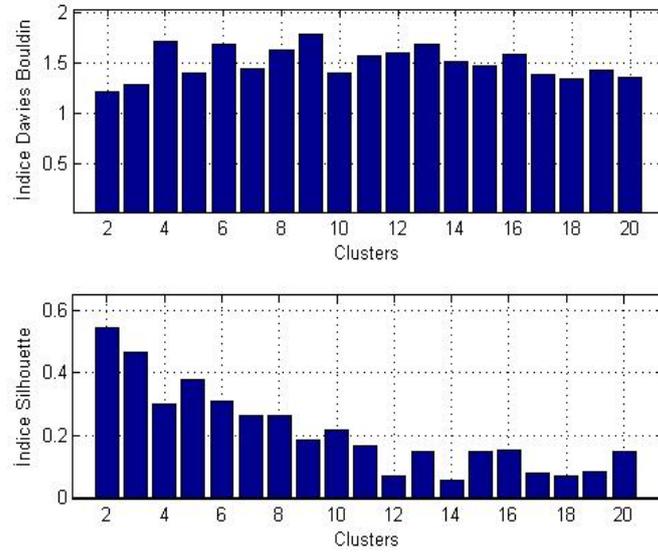


Figura 4.35: Índices DB e Silhouette para as agrupações do mapa treinado de forma auto-supervisionada na análise pós-teste

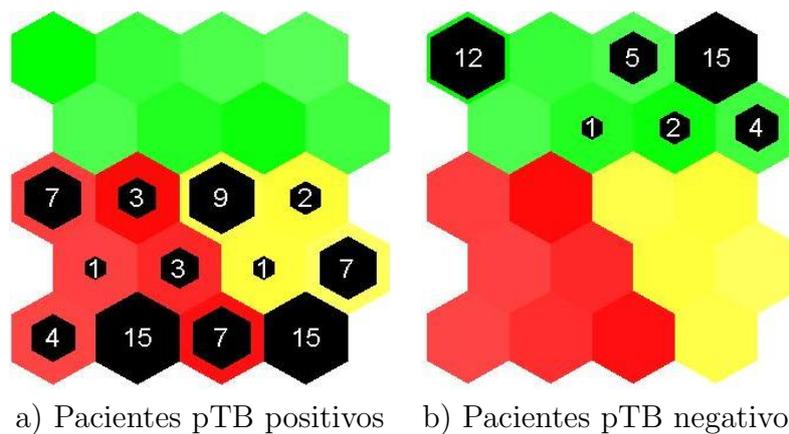


Figura 4.36: Mapa com grupos de risco. Alto (vermelho), Médio (amarelo) e Baixo (Verde) para o treinamento não supervisionado no pós-teste

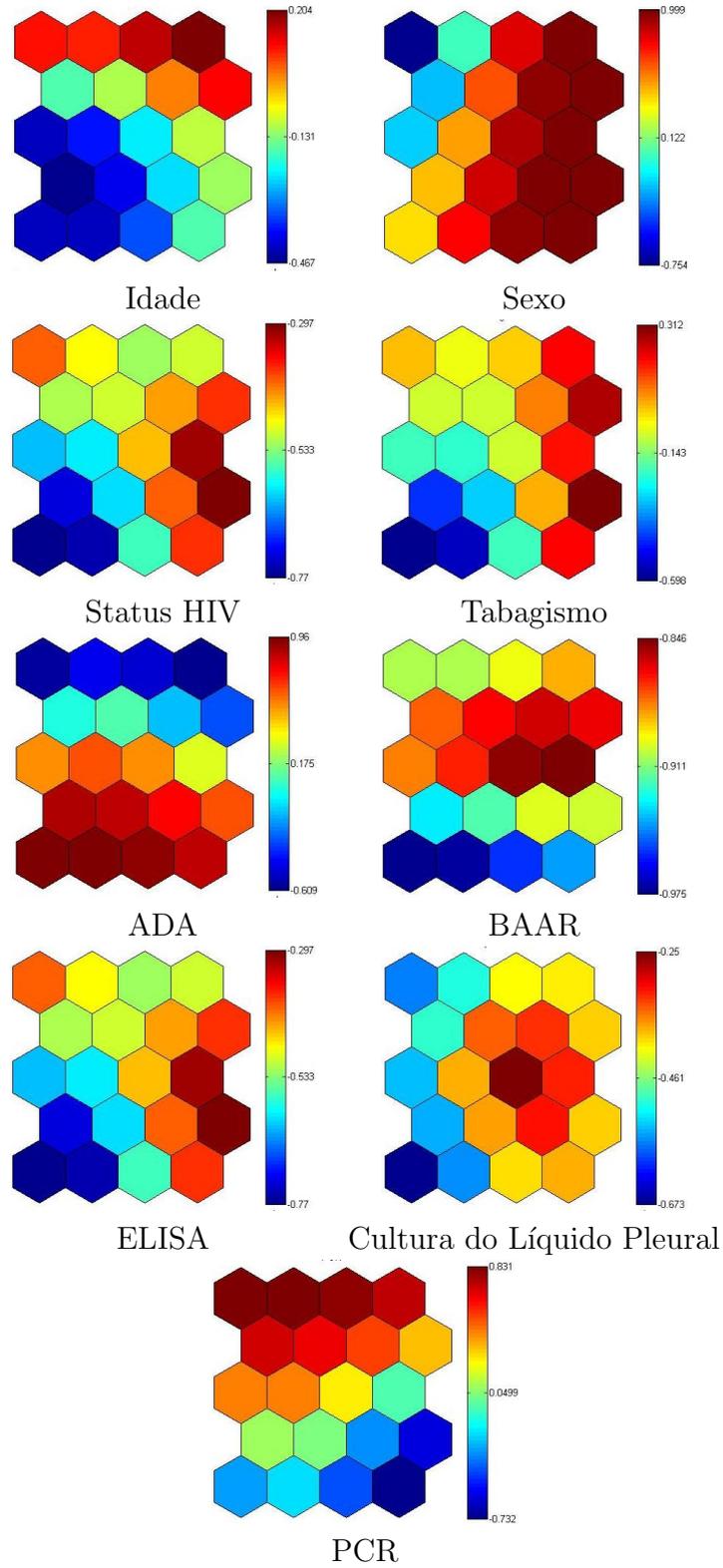


Figura 4.37: Mapas das variáveis usadas no treinamento não supervisionado da análise pós-teste

Análise pré-teste com redes Redes Fuzzy – ART

Primeiro foi procurado o parâmetro de vigilância na rede para o qual se pudesse obter um total de três grupos ou clusters, simulando o caso de três grupos de risco como foi realizado com os treinamentos das redes SOM. O parâmetro que mais se ajusta a essa especificação esteve dado por 0,1750.

Ao fixar o raio de vigilância no valor para três clusters, introduzimos os dados na rede para obter como a rede agrupou os pacientes. Na figura 4.39 são apresentados três histogramas para cada neurônio (um por cluster) com o número de ativações pTB positivos e negativos.

A Tabela 4.7 apresenta os resultados obtidos pela rede Fuzzy-ART, onde os grupos de risco são obtidos a partir do número de ativações de cada neurônio dada pelos pacientes com pTB positivo e não pTB. Podemos observar na figura 4.39 e Tabela 4.7, que o neurônio 2 corresponde ao grupo de alto risco, o neurônio 1 ao grupo de médio risco, e o neurônio três corresponde ao grupo de risco baixo. Em geral, para os resultados não existe uma diferença muito significativa para considerar o neurônio propriamente ao grupo de risco relacionado, isso porque os valores entre os pacientes de pTB e os que não têm a doença é muito baixa. Também, pode-se observar, que o neurônio com maior número de pacientes em total, corresponde ao grupo de médio risco, mostrando uma alta incerteza do agrupamento.

Ao juntar as informações dos clusters de alto e médio risco, podemos obter uma sensibilidade de 94%, mas com uma baixa especificidade de 23%.

Análise pós-teste com redes Redes Fuzzy – ART

Quando são utilizadas as nove variáveis correspondentes ao pós-teste na rede neural, também é realizado um estudo para obter o valor do parâmetro de vigilância. Assim, para uma rede com três grupos, o raio de vigilância foi de 0,1650.

Depois de obter o parâmetro de vigilância, a rede é treinada, fornecendo como saídas os três neurônios esperados para os agrupamentos. A figura 4.40 mostra como estão distribuídos os pacientes da base de dados nos três neurônios de saída da rede.

A Tabela 4.8 apresenta os resultados, relacionando os grupos de risco e as ativações de cada um deles. Os neurônios 1, 2 e 3 correspondem respectivamente com os grupos de risco alto, meio e baixo.

A sensibilidade desse método foi de 97%, quando foram agrupados os clusters de risco alto e médio da rede, como realizado anteriormente com o método SOM, fazendo que dois pacientes sejam classificados no grupo de risco baixo, o que poderia considerar-se como um sistema com uma alta sensibilidade para encontrar pacientes com pTB. Outro fator que pode se observar, é que o grupo de risco meio está balanceado quanto às populações de pacientes com e sem a doença, o que se esperaria

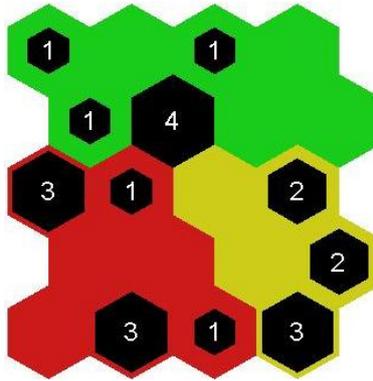


Figura 4.38: Ativações dadas pelos 22 pacientes com diagnóstico não conclusivo na análise pós-teste com treinamento auto-supervisionado

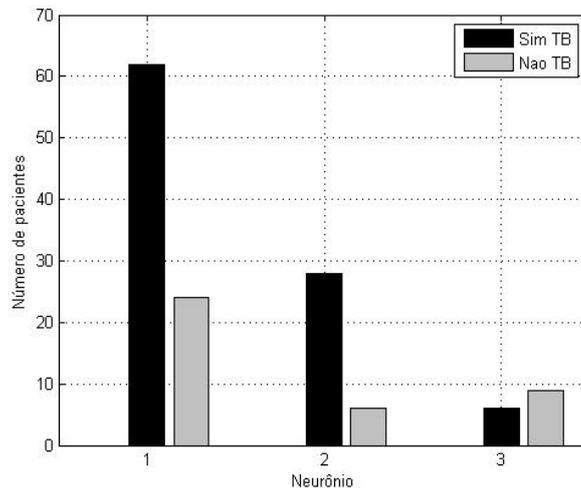


Figura 4.39: Resultados para a rede Fuzzy-ART no pré-teste

Tabela 4.7: Resultados para a classificação em grupos de risco por uma rede Fuzzy-ART no pré-teste

RISCO	Casos com pTB		Casos sem pTB		Total por grupo
	Número de Pacientes	Porção do grupo (%)	Número de Pacientes	Porção do grupo (%)	
Alto	28	82%	6	18%	34
Médio	62	72%	24	28%	86
Baixo	6	40%	9	60%	14
Total Pacientes	96		39		135

de um grupo que não se considera nem como alto ou como baixo em quanto ao risco. Quanto à especificidade, a técnica fornece 48%, obtendo uma melhora nessa medida, comparado com o pré-teste, resultado esperado ao incluir maior informação no treinamento (nove variáveis).

Comparação dos resultados no apoio ao diagnóstico da pTB

Podemos comparar os resultados obtidos pelos diferentes métodos implementados para o apoio ao diagnóstico da pTB. As Tabelas 4.9 e 4.10 fazem um resumo desses resultados para a análise pré-teste e pós-teste. Os melhores resultados foram obtidos com redes SOM usando treinamento auto-supervisionado, e também com as redes supervisionadas MLP. Os resultados obtidos com as redes SOM, usando treinamento não supervisionado, foram comparáveis com os melhores resultados. Isto foi evidenciado, com maiores valores de acurácia, sensibilidade, especificidade e índice SP maiores no pós-teste, por causa de uma maior informação usada para o treinamento.

Os resultados usando as redes Fuzzy-ART para a especificidade no pré-teste e no pós-teste estiveram baixo o 50%. Isso levaria ter em conta unicamente a capacidade da detecção da doença usando esse tipo de redes, pois sua sensibilidade no pior dos casos é de 94%.

4.2 Modelos para apoio ao diagnóstico da mTB

Usando os conjuntos descritos na seção anterior foram implementados treinamentos de redes MLP para detectar casos com diagnóstico mTB de probabilidade. Também, foram implementados treinamentos de redes neurais do tipo SOM para criação de grupos de risco. Nesse último caso, a metodologia usada para o apoio ao diagnóstico da pTB foi, também, usada para mTB. Os aprendizados não supervisionado e auto-supervisionado, com o método SOM + *K-means*, foram utilizados.

O conjunto de treino para os dois tipos de redes estão determinados pelos grupos de mTB de certeza (7 pacientes) e não mTB (7 pacientes), e o conjunto de teste está composto pelo grupo de mTB de probabilidade (29 pacientes).

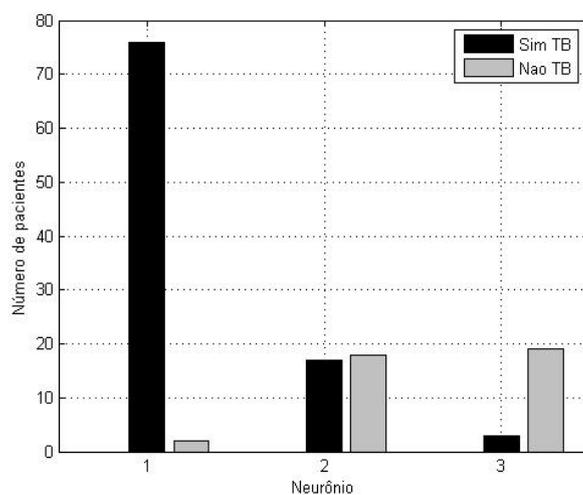


Figura 4.40: Resultados para a rede Fuzzy-ART no pós-teste

Tabela 4.8: Resultados para a classificação em grupos de risco por uma rede Fuzzy-ART no pós-teste

RISCO	Casos com pTB		Casos sem pTB		Total por grupo
	Número de Pacientes	Porção do grupo (%)	Número de Pacientes	Porção do grupo (%)	
Alto	76	97%	2	3%	78
Médio	17	49%	18	51%	35
Baixo	3	14%	19	86%	21
Total Pacientes	96		39		135

Tabela 4.9: Resultados usando redes neurais para o apoio ao diagnóstico da pTB na análise pré-teste

Técnica	Pré-teste			
	SOM Nao Supervisionado	SOM Auto-Supervisionado	Fuzzy-ART	MLP*
Acurácia	66%	95%	73%	93%
Sensibilidade	85%	92%	94%	94%
Especificidade	30%	100%	23%	91%
Índice SP	54%	96%	52%	92%

*Resultados de [11]

Tabela 4.10: Resultados usando redes neurais para o apoio ao diagnóstico da pTB na análise pós-teste

Técnica	Pré-teste			
	SOM Nao Supervisionado	SOM Auto-Supervisionado	Fuzzy-ART	MLP*
Acurácia	89%	100%	83%	99%
Sensibilidade	91%	100%	97%	99%
Especificidade	87%	100%	49%	99%
Índice SP	88%	100%	71%	99%

*Resultados de [11]

4.2.1 Resultados para modelos usando redes MLP

Primeiro são mostrados os resultados para quando a variável idade foi binarizada, visualizados na figura 5.41. Nessa figura, se mostram a sensibilidade, especificidade e o índice SP para os dados de treino (mTB de certeza e não mTB), com diferente número de neurônios na camada escondida. O resultado ao introduzir os dados de mTB de probabilidade são mostrados também.

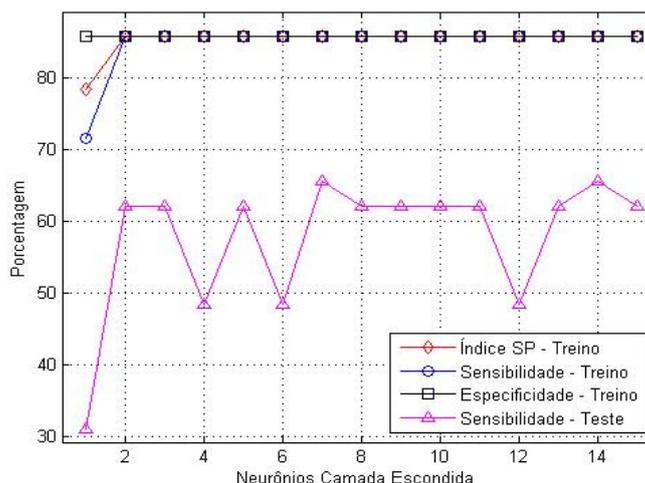


Figura 4.41: Resultados para a variável idade binarizada

A Tabela 4.11 mostra os dados da rede obtida como de melhor desempenho e seus resultados. Podemos observar que o melhor resultado está dado por uma rede de 7 neurônios na camada oculta, fazendo uma corte em -0,23 na saída da rede. Isso quer dizer que valores maiores ao corte são considerados como mTB positivos, e os que estiveram embaixo foram considerados como mTB negativos. Vemos também, que ao apresentar os dados do grupo de mTB de probabilidade, os resultados conseguem uma sensibilidade de 66

Tabela 4.11: Informação da rede para a variável binarizada e seus resultados

Características Rede Neural	Se	Es	SP	TB Probabilidade (Teste)
Neuronios: 7 Corte: -0.2330	86%	86%	86%	66%

Ao treinar as redes com a variável idade normalizada, obtemos de maneira similar os resultados apresentados na figura 4.42. A Tabela 4.12 mostra em resumo a informação da melhor rede para esse tipo de normalização.

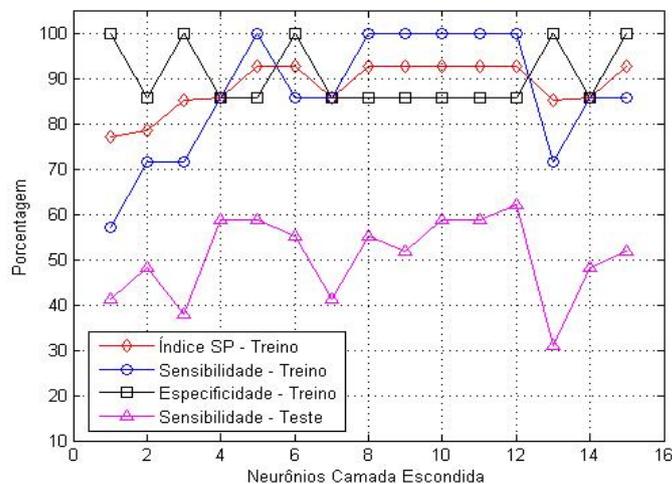


Figura 4.42: Resultados para a variável idade normalizada

Tabela 4.12: Informação da rede para a variável binarizada e seus resultados

Características Rede Neural	Se	Es	SP	TB Probabilidade (Teste)
Neuronios: 12 Corte: -0.19	100%	86%	93%	62%

Usando normalização, uma rede neural de 12 neurônios na camada escondida, fornece o melhor resultado. Podemos ver que temos uma sensibilidade alta, e um índice SP de 93% para os dados de treinamento da rede, mas quando são apresentados os dados do grupo de mTB de probabilidade a sensibilidade diminui a 62%.

4.2.2 Grupos de Risco para apoio ao diagnóstico da mTB

Ao realizar a análise MCA sobre os dados binários, foram encontradas as inércias dos dados. A tabela 4.13 mostra os resultados depois de realizar a análise MCA.

Tabela 4.13: Resultados da análise MCA para os dados de mTB

Valor singular	Inércia	Valor Chi-Quadrado	Porcentagem	Porcentagem Acumulado
0,6616	0,4377	166,7788	39,61	39,61
0,5962	0,3554	135,4136	32,16	71,77
0,5586	0,3120	118,8777	28,23	100
Total	1,1052	421,0701	100	

Como é mostrado na tabela 4.13, a relação entre a primeira e segunda inércias (0,4377/0,3554) foi de 1,1097, o que definiu a relação entre altura e largura do mapa.

Foram treinados mapas de tamanho de 5 X 4 e 4 X 3 neurônios, que cumprem com os parâmetros de dimensão calculados anteriormente. Finalmente, optou-se por um tamanho de mapa de 4 X 3 neurônios, por causa de que poucos neurônios ficaram sem se ativar, e a relação entre altura e largura cumpre com os valores obtidos pelas inércias da análise MCA.

Grupos de risco usando redes SOM com aprendizado não supervisionado

Depois de ter o mapa treinado, procuramos o número ótimo de *clusters* no mapa. A seguir, temos os índices DB e Silhueta para determinar a qualidade dos agrupamentos. O índice DB mostra que um agrupamento em dez *clusters* era a melhor opção para dividir o mapa treinado, suportado também com o índice Silhueta (Figura 4.43). Como para a pTB foram estabelecidos três grupos de risco continuamos com a proposta de forma similar, analisando os resultados para os grupos de risco alto, médio e baixo.

A figura 4.44 mostra o mapa dividido em três agrupamentos (alto, médio e baixo risco), as ativações de cada grupo de dados estão em cada neurônio, e a Tabela 4.14 mostra o número de ativações para cada agrupamento.

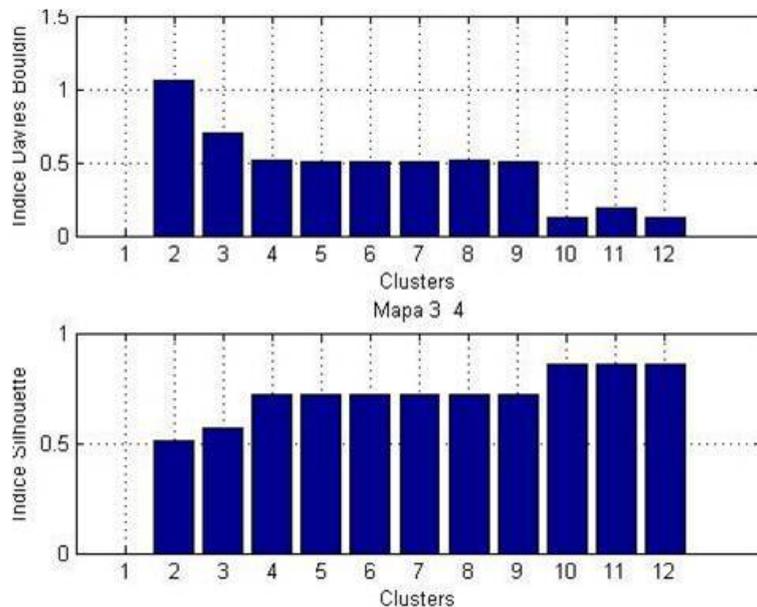


Figura 4.43: Índices DB e Silhouette para os agrupamentos dos pesos da rede SOM com treinamento não supervisionado

Finalmente, a figura 4.45 mostra cada um dos mapas das variáveis usadas no treinamento não supervisionado. A variável com a maior variação dos seus valores é aids (-0,861 a 0.854), e a variável com a menor variação é a idade (-0,0124 a 0,00711).

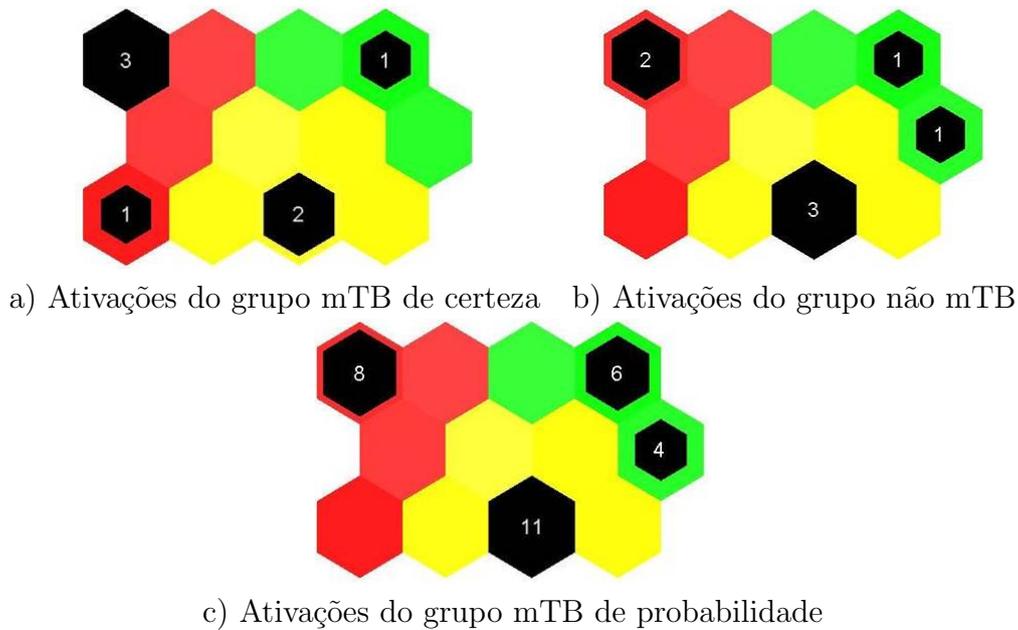


Figura 4.44: Mapas agrupados divididos em grupos de risco com as ativações de cada grupo de mTB

Tabela 4.14: Resultados para o mapa com 3 *clusters*

Grupo de Risco	TB	Não TB	TB Pro
Baixo (Verde)	1 (14%)	2 (29%)	10 (34%)
Médio (Amarelo)	2 (29%)	3 (47%)	11 (38%)
Alto (Vermelho)	4 (57%)	2 (29%)	8 (28%)

Grupos de risco usando redes SOM com aprendizado auto-supervisionado

Como mencionado acima, a rede tem mais uma informação na entrada do treinamento, que representa o diagnóstico +1 para casos positivos de mTB e -1 para casos negativos da doença.

Assim como no caso anterior, analisamos os índices DB e Silhueta para determinar qual o número ótimo de *clusters* nos quais se pode dividir o mapa treinado. A figura 4.46 apresenta os índices DB e Silhueta para os *clusters* formados no mapa, sendo os melhores valores para o índice Silhueta e DB para onze *clusters*.

Continuando com a análise determinada para três *clusters*, a figura 4.47 mostra o mapa dividido em esse número de grupos de risco.

A Tabela 4.15 mostra o número de ativações para cada agrupamento com esse tipo de treinamento.

Finalmente, temos os mapas das variáveis para quando o treinamento foi realizado de forma auto-supervisionada. A Figura 4.48 mostra esses mapas para

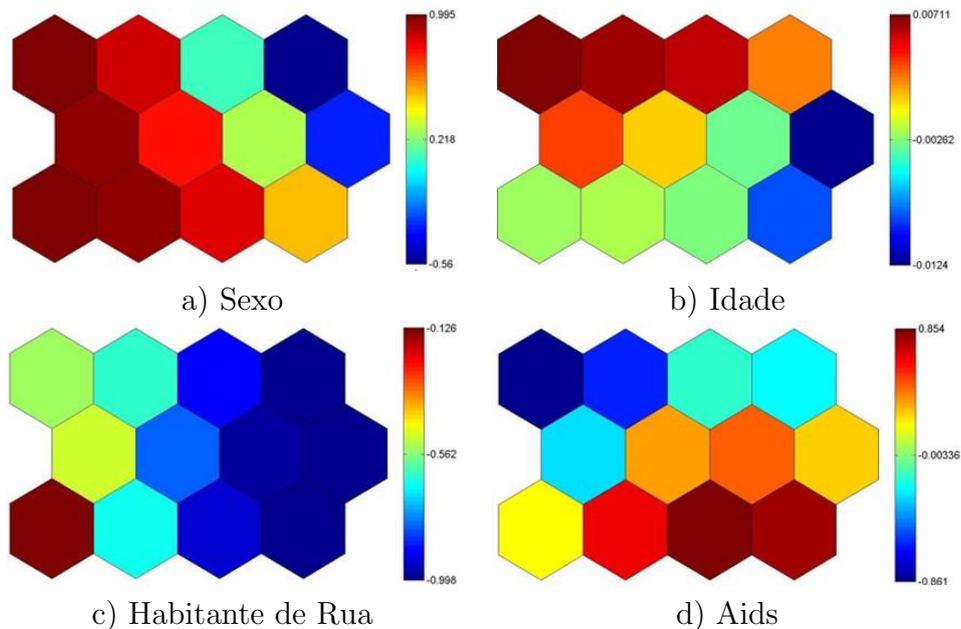


Figura 4.45: Mapas das variáveis usadas no treino

Tabela 4.15: Resultados para o mapa com 3 *clusters* quando com treinamento auto-supervisionado

Grupo de Risco	TB	Não TB	TB Pro
Baixo (Verde)	1 (14%)	4 (57%)	6 (20%)
Médio (Amarelo)	3 (43%)	0 (0%)	8 (28%)
Alto (Vermelho)	3 (43%)	3 (73%)	15 (52%)

cada variável, mostrando que a variável com maior variação é Aids (-0,799 a 0,768), e a variável com menor variação é a idade (-0,0422 a 0,032).

Comparação dos resultados dos diferentes tipos de treinamento

A Tabela 4.16 contém os resultados obtidos pelos modelos baseados em métodos que usam redes neurais para apoio ao diagnóstico da mTB. Em geral, todos os modelos obtidos têm taxas similares para sensibilidade, mas a especificidade diminui para modelos baseados em redes SOM comparados com redes MLP. O modelo que usou treinamento auto-supervisionado obteve a mais alta taxa de sensibilidade para os dados de pacientes com diagnóstico mTB de probabilidade.

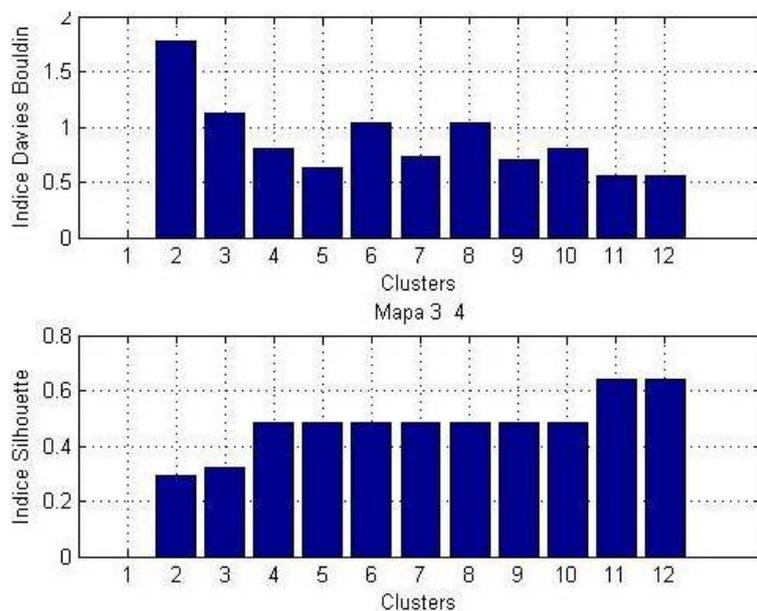


Figura 4.46: Índices DB e Silhueta para os agrupamentos dos pesos da rede SOM com treinamento auto-supervisionado

Tabela 4.16: Resumo de resultados para apoio ao diagnóstico da mTB

Método	Treino			Teste
	(mTB de Certeza + Não mTB)			(mTB de Probabilidade)
	Sensibilidade	Especificidade	Índice SP	Sensibilidade
MLP (Idade Binarizada)	86%	86%	86%	66%
MLP (Idade Normalizada)	100%	86%	93%	62%
Som Não Supervisionado	86%	29%	54%	66%
Som Auto-Supervisionado	86%	53%	68%	80%

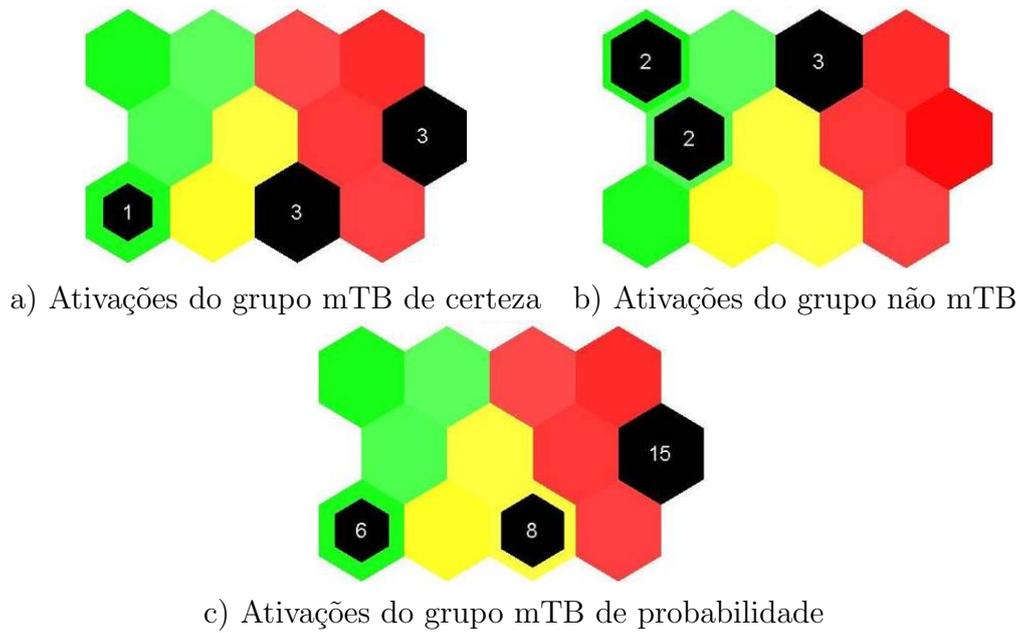


Figura 4.47: Mapas agrupados divididos em grupos de risco com as ativações de cada grupo de mTB. Resultados para 3 *clusters* com treinamento auto-supervisionado

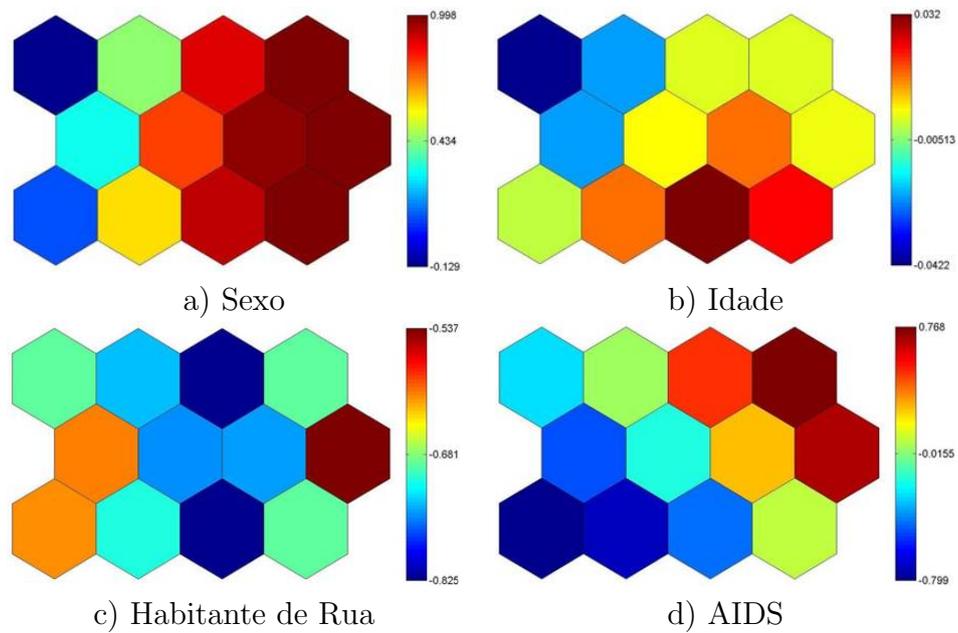


Figura 4.48: Mapas das variáveis para quando o treinamento foi realizado de forma auto-supervisionada

Capítulo 5

Discussão

Inicialmente, quanto à análise dos intervalos de confiança para o modelo MLP no estudo da pTB, observamos a consistência dos resultados. Os resultados obtidos foram consistentes com os achados na literatura [10, 11, 100]. Adicionalmente, na presente tese se mostraram os intervalos de trabalho das técnicas de redes neurais para o apoio ao diagnóstico da pTB, algo que ainda não tinha sido realizada ao revisar nos estudos desenvolvidos nesta matéria.

Nos modelos obtidos para gerência, apesar de que têm como base uma alta especificidade, foram achados valores altos de sensibilidade. Esses resultados que não eram esperados, pois sempre existe uma diminuição da sensibilidade quando a especificidade aumenta. Modelos escolhidos com base no equilíbrio sensibilidade-especificidade também obtêm resultados satisfatórios para essas duas medidas.

O uso dos modelos obtidos podem ser usados em conjunto. Um primeiro estágio estaria determinado por modelos de rastreamento, para encontrar os casos prioritários, e depois os de gerência, obtendo os casos que precisam de outros exames para diagnosticar finalmente ao paciente.

Era de se esperar que os modelos obtidos com mais variáveis, como no caso do pós-teste, obtivessem melhores resultados. Embora os resultados do pós-teste sejam melhores quanto à sensibilidade, muitas vezes nos centros de saúde ou hospitais a informação é pouca. Desta forma, podemos propor um sistema de apoio ao diagnóstico baseado em variáveis de anamnese, o que foi estudado nas validações dos modelos propostas como parte dos objetivos do trabalho.

Os grupos de risco estabelecidos para o apoio ao diagnóstico da pTB mostraram ser consistentes com as técnicas de agrupamento. De acordo com os índices DB e Silhoueta, a classificação em três grupos era o mais adequado, para ambas análises pré-teste e pós-teste.

Nos grupos de risco implementados para a análise pré-teste, o treinamento não supervisionado das redes SOM tem a capacidade de alocar pacientes com derrame pleural em categorias de risco para tuberculose com uma sensibilidade razoável

(85%), mas com baixa especificidade (30%), usando unicamente informações da análise no pré-teste. Este achado contrasta com estudos prévios utilizando a rede neural com técnica MLP [?], em que tanto a sensibilidade quanto especificidade foram elevadas já no pré-teste, utilizando as mesmas variáveis aqui utilizadas. Na mesma análise, ao analisar as variáveis nos mapas agrupados, foi observado que as variáveis idade, status HIV e tabagismo têm valores mínimos quando estão associados com o grupo de alto risco. O restante da informação não fica muito clara porque os grupos de alto e baixo risco estão muito próximos, e estão relacionados com valores baixos das mesmas variáveis (ver Figura 4.22).

Quando foi realizado o treinamento auto-supervisionado, os resultados melhoraram como era esperado, já que se introduz a informação do diagnóstico. A sensibilidade (92%) e a especificidade (100%) aumentaram, mostrando que os pacientes que estão nos grupos de médio e alto risco não precisam de outros exames porque podem ser tratados diretamente para pTB. Os pacientes que estão no cluster de baixo risco são encaminhados a realizar outros exames para procurar outras doenças, mas em 13% desses pacientes encontraremos pTB, como mostrado na tabela 4.3.

Também é interessante mostrar que as relações entre as variáveis usadas para obtenção do modelo e os grupos de risco com treinamento auto-supervisionado são similares às obtidas com treinamento não supervisionado. Assim, as variáveis idade, status HIV e tabagismo têm seus valores mínimos na parte superior esquerda do mapa, que concorda com o cluster de alto risco. Há uma relação desse grupo de risco com pessoas jovens com status HIV negativo e que não são fumantes (ver Figura 4.32). Entretanto, no pós-teste, utilizando mais variáveis, um melhor desempenho da técnica de grupos de risco com treinamento não supervisionado foi observado, com uma sensibilidade de 91% e especificidade de 87%.

Podemos observar resultados similares entre os treinamentos não supervisionado e auto-supervisionado, onde as variáveis Idade, Status HIV e Tabagismo têm seus valores mínimos na região do cluster de alto risco. Também é possível observar que as variáveis com informações dos exames ADA e BAAR têm seus valores máximos nos clusters de risco alto e médio, região do mapa com unicamente casos pTB positivos, o que ajudaria a relacionar esses testes com um diagnóstico pTB (Figura 4.32 e 4.37) [24, 25].

Quando analisarmos o treinamento auto-supervisionado das redes SOM, que incluiu informação do diagnóstico final, a sensibilidade e a especificidade atingiram 100%. Comparadas a outras técnicas de inteligência artificial, as redes SOM têm a vantagem de juntar informação dos testes incluídos no pós-teste, melhorando o resultado oferecido por cada teste de uma forma visual, mostrando relações entre as variáveis e os grupos de risco (ver Tabela 3.2 e Figura 4.37). Contudo, os resultados com ADA fornecem alta sensibilidade e especificidade, similares aos resultados com

a rede SOM.

A vantagem do uso das redes SOM, é que o resultado está disponível sem exames. Também, para os 22 pacientes de diagnóstico não conclusivo, a sensibilidade obtida, no melhor dos casos é de 77% no pré-teste não supervisionado. Esses pacientes são os que requerem exames adicionais para confirmar seu diagnóstico (ver figuras 4.23, 4.28, 4.33 e 4.38). Portanto, constituem o grupo que também se pode beneficiar de um SAD.

Outra vantagem que têm os resultados com as redes SOM é a visualização das variáveis de entrada usadas no treinamento. Por exemplo, algumas variáveis têm uma clara sobreposição com os mapas de grupos de risco, podendo retirar informação adicional do mapa. Podemos observar como a variável idade tem uma relação com o grupo de risco alto: a maioria dos pacientes jovens estão nessa área. Isto era esperado, pois a TB, particularmente a pTB é mais frequente em pacientes jovens [166]. Contrariamente, o tabagismo e a co-infecção com HIV foram inversamente relacionadas com o mesmo grupo de risco. De fato, o tabagismo está associado a outras doenças que cursam com derrame pleural, como o câncer. Embora o HIV esteja associado com TB pulmonar e extra-pulmonar, há evidências de que a tuberculose pleural é mais frequente em pacientes imunocompetentes, porque o derrame pleural é uma potente resposta inflamatória do paciente [166].

Sexo, por outro lado, não teve nenhuma influência na classificação de risco, talvez devido à alta proporção de homens em nosso conjunto de dados. TB é mais frequente no sexo masculino [89], e isso só pode ser detectado nos mapas pós-teste. Uma relação mais notável existe no teste sorológico (ELISA) para M. tuberculosis e na dosagem de ADA. Eles podem praticamente ser sobrepostos ao mapa de grupos de risco, onde SOM fornece informações sobre a relação entre as variáveis do teste de ADA com o cluster de alto risco. Ao contrário desses testes, a cultura, o teste BAAR e o teste PCR tiveram uma relação menos evidente com os mapas de risco. A literatura relata sensibilidades muito baixas (apesar de uma especificidade muito alta) do BAAR e da PCR para TB pleural [18], o que explica esse achado. Já os testes sorológicos utilizados nesta amostra não estão disponíveis comercialmente [25], o que faz mais difícil sua implementação e validação. Finalmente, os achados relativos à cultura, o marco da doença, podem ser explicados pelo baixo número de testes realizados, possivelmente porque nem chegam a ser solicitados pelos médicos, tal o atraso nos resultados.

Para as redes Fuzzy-ART, o uso dessa técnica deve ser melhorada, pois os resultados são pobres quanto à especificidade.

O conjunto dos resultados obtidos para pTB tem relevância no apoio ao pessoal médico no diagnóstico da doença. Eles podem, com uma forte suspeita de pTB baseada em história médica, e com informações de exames mais específicos, tomar

uma decisão sobre o tratamento para a TB que deverá receber o paciente. Isso poderia evitar uma espera por resultados da cultura, que usualmente pode demorar até oito semanas, e procedimentos invasivos como uma biópsia pleural. Usando a técnica de redes SOM, apesar de ter poucos recursos humanos com expertise e mesmo em regiões com recursos escassos, poderia se começar o tratamento para a TB sem maiores atrasos. Por outro lado, rapidamente poderíamos encaminhar para mais exames aqueles que apresentam baixo risco.

Uma evidencia dos resultados satisfatórios é a implementação de um sistema de apoio deste tipo no Hospital da Santa Casa da Misericórdia no Rio de Janeiro, estado de Rio de Janeiro em Brasil, o qual já está funcionando como uma ferramenta adicional ao pessoal médico.

As análises para apoio ao diagnóstico da mTB foram mais desafiantes devido à precariedade dos dados, obtidos do sistema de notificação da cidade de Bogotá. Embora com taxas de especificidade menores, os resultados são comparáveis com os obtidos em [84, 86], onde análises foram realizadas com informações mais detalhadas, principalmente em testes baseados no líquido CSF, o que necessita de punção lombar.

Quando modelos baseados em redes MLP foram usados para a mTB, foi obtida uma sensibilidade de 100% e um índice SP de 93%. Quando dados de pacientes com diagnóstico mTB de probabilidade são apresentados à rede, a sensibilidade é de 62%. Uma melhor sensibilidade foi obtida quando foi realizada uma binarização na idade.

Ao analisar as informações obtidas dos dados classificados errados no caso da mTB de probabilidade, podemos observar que as proporções (Homem/Mulher) e (Menores de 39 anos/Maiores de 39 anos) são maiores ainda nesses dados mal classificados. Isso mostra que o mapa aprende o comportamento dos dados, onde inicialmente todos são pacientes mTB com as mesmas características clínicas.

Para a obtenção dos grupos de risco, um mapa treinado de forma não supervisionada detecta os casos de mTB de probabilidade com uma taxa de 66% (i.e., com sensibilidade de 66%), fornecendo informação determinante ao médico, que precisa começar o tratamento, mas que não possui a certeza de que o paciente tem a doença. As regiões do grupo de alto risco estão relacionadas com regiões de sexo masculino, mostrando uma relação mais forte que com as outras variáveis.

Quando o treinamento foi realizado de forma auto-supervisionada, podemos observar que a maioria dos dados de mTB de probabilidade estão em regiões com sexo masculino, idade acima da mediana, valores intermediários da variável habitante de rua e é difícil estabelecer uma relação desses dados com a variável aids. No mesmo mapa, a variável aids tem seus valores mais altos na região do cluster de médio risco, e seus valores mais baixos no cluster de alto risco, algo que impede o estabelecimento de uma relação entre a variável e a mTB. Para a mTB de

probabilidade, a sensibilidade do SOM foi de 80%, o que permite iniciar tratamento com mais segurança.

Apesar das limitações dos dados quanto à qualidade e quantidade, os resultados obtidos mostram que as técnicas de redes neurais são úteis para a implementação de SAD. De igual forma, a realização de um sistema deste tipo não precisa maior infraestrutura, oferecendo uma alternativa em locais onde os recursos são escassos, e procedimentos custosos e invasivos são impossíveis.

Capítulo 6

Conclusões e Trabalhos Futuros

Tomando como base um cenário de escassos recursos e pouca qualidade de dados para a obtenção de uma ferramenta que apoie o diagnóstico da pTB e da mTB, foi estudado o uso de redes neurais para esse fim.

Modelos baseados em redes neurais do tipo MLP foram estudados, encontrando as limitações da técnica para o apoio ao diagnóstico da pTB. Treinamentos usando validação cruzada mostraram resultados, onde a flutuação permitiu observar a consistência dos mesmos comparada com estudos anteriormente realizados. Grupos de risco usando redes SOM foram úteis para estabelecer informação adicional que ajude ao pessoal médico com o diagnóstico. As vantagens sobre a rede do tipo MLP foram a rápida percepção do risco e a visualização das relações das variáveis com o diagnóstico.

As redes neurais, independentemente da técnica, tiveram no pré-teste sensibilidade comparável ao melhor teste, a dosagem da ADA, o que permitiria, em situações de falta de recursos, usar as redes para iniciar o tratamento com boa sensibilidade. Para obter modelos com maior especificidade, o pós-teste é mais adequado, mantendo os resultados de sensibilidade, melhorando o índice SP. Ao mesmo tempo, permitiram resultados interessantes em termos de sensibilidade para as análises tratadas no pré-teste e pós-teste, para o caso da pTB, quando foi realizado um treinamento não supervisionado.

Também, ao permitir uma percepção visual rápida do mapa de risco, contribui na observação da relação de cada variável de tal mapa. Isso permitiu achar relações da pTB com pacientes jovens e resultados de testes como o ADA ou ELISA, encontrando informação oculta para o médico que pode ser usada no diagnóstico.

As redes SOM podem ser usadas como ferramenta importante em sistemas de apoio ao diagnóstico, quando o médico tem recursos muito limitados e muito pouca informação do paciente, contribuindo na tomada de decisão sobre o início do tratamento, o qual deve-se fazer o mais rapidamente possível nessa condição grave, que pode ser fatal, como no caso da mTB.

Em geral, a modelagem neural não exige infraestrutura complexa e não é exigente em termos computacionais. O desenvolvimento de um aplicativo de fácil uso pode ser feito em uma estrutura de código aberto, o que torna esta solução barata em locais com poucos recursos remotos. Informações adicionais ocultas aos médicos e profissionais podem ser visualizadas e consideradas como uma ferramenta de apoio.

6.1 Trabalhos Futuros

Como trabalhos futuros, sugerimos a coleta de mais dados e informações que permitam tratar melhor o problema do diagnóstico da mTB. Um grupo controle com pacientes com meningite de outras causas também é necessário. Dessa forma será possível achar relações entre pacientes com e sem a doença.

Na Colômbia, o problema de qualidade de dados é maior, o que faz necessário estudar de forma aprofundada nesse tipo de propostas. Assim, projetos complementares que continuem na linha de métodos e técnicas da TB nas suas diferentes formas, devem ser desenvolvidos.

Mais alternativas em métodos de agrupamento também podem ser implementadas, procurando obter grupos de risco como os propostos. Isso permitirá comparar as técnicas atuais de redes neurais com outras de diferente natureza.

Referências Bibliográficas

- [1] BREIMAN, L. “Statistical Modeling: The Two Cultures”, *Statistical Science*, v. 3, n. 10, pp. 199–231, 2001.
- [2] BRIGHT, T. J., WONG, A., DHURJATI, R., et al. “Effect of Clinical Decision-Support Systems: A Systematic Review”, *Annals of Internal Medicine*, v. 157, n. 1, pp. 29–47, 2012.
- [3] ADNAN, M. H. M., HUSAIN, W., RASHID, N. A. “Data Mining for Medical Systems: A Review”. In: *Proceedings on the International Conference on Advances in Computer and Information Technology*, pp. 17–22, Kuala Lumpur, ago. 2012.
- [4] ONU. *Millenium Development Goals and Beyond 2015*. <http://www.un.org/wcm/content/site/sport/home/unplayers/fundsprogrammesagencies/stoptb>.
- [5] WHO. *Global tuberculosis report 2014*. In: Report ISBN 978 92 4 156450 2, World Health Organization, 2014.
- [6] DE JANEIRO SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE, R. *Boletim Tuberculose 2014*. In: Report, Secretaria de Estaod de Saúde do Río de Janeiro, 2014.
- [7] MINISTERIO DA SAÚDE, S. D. V. E. S. *Boletim Epidemiológico*. In: Report Vol. 44 No. 02, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2014.
- [8] INS. *Informe del Evento Tuberculosis Hasta el Periodo Epidemiológico XI*. In: Report Versión 2, Instituto Nacional de Saúde - Colômbia, 2014.
- [9] LADO, F. L. L., BASTIDA, V. T. N., GÓMEZ, A. G. “Tuberculosis extrapulmonar en nuestromedio. Formas de presentación”, *ANALES DE MEDICINA INTERNA*, v. 17, n. 12, pp. 637–641, 2000.
- [10] TRAJMAN, A., PAI, M., DHEDA, K., et al. “Novel test for diagnosing tuberculous pleural effusion: what works and what does not?” *European Respiratory Journal*, v. 31, n. 5, pp. 1098–1106, 2008.

- [11] SEIXAS, J. M., FARIA, J., FILHO, J. B. O. S., et al. “Artificial neural network models to support the diagnosis of pleural tuberculosis in adult patients”, *International Journal of Lung Diseases*, v. 17, n. 5, pp. 682–686, 2013.
- [12] OSPINA, S. “La tuberculosis, una perspectiva histórico-epidemiológica”, *Infection*, v. 5, n. 4, pp. 241–250, 2001.
- [13] ROSHENTAL, M., FISHER, B. “Tuberculosis: Ancient History, Modern Scourge”, *Journal of Ancient Diseases and Preventive Remedies*, v. 1, n. 2, 2013.
- [14] HERSHKOVITZ, I., DONOGHUE, H., MINNIKIN, D., et al. “Detection and molecular characterization of 9,000-year-old Mycobacterium tuberculosis from a Neolithic settlement in the Eastern Mediterranean”, *PLoS One*, v. 3, n. 10, 2008.
- [15] DANIEL, T. M. “The history of tuberculosis”, *Respiratory Medicine*, v. 100, n. 11, pp. 1862–1870, 2006.
- [16] PALOMINO, J. C., LEÃO, S. C., RITACCO, V. *Tuberculosis 2007: From basic science to patient care*. 1 ed. New York, Tuberculosis Textbook, 2007.
- [17] KRITSKI, A. L., CONDE, M. B., MUZZY-DE SOUZA, G. R. *Tuberculose. Do Ambulatório à Enfermaria*. 1 ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 2000.
- [18] FERNÁNDEZ DE VEGA, F. A., COELLO, P. A., ALTET GÓMEZ, M. N. *Guía de Prática Clínica sobre o Diagnóstico, o Tratamento e A Prevenção da Tuberculose*. First ed. Espanha, SNS, 2011.
- [19] WHO. *Roadmap for Rolling out Xpert MTB/RIF for rapid diagnosis of TB and MDR-TB*. In: Report December, WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010.
- [20] GOLDEM, M. P. “Extrapulmonary tuberculosis: an overview”, *American Family Physician*, v. 72, n. 9, pp. 1761–1768, 2005.
- [21] YANG, Z., KONG, Y., WILSON, F., et al. “Identification of Risk Factors for Extrapulmonary Tuberculosis”, *Clinical Infectious Diseases*, v. 38, pp. 199–205, 2003.
- [22] LIGHT, R. W. “Pleural Tuberculosis”, *Pleural Tuberculosis*, v. 10, 1997.
- [23] CONDE, M. B., LOIVOS, A. C., REZENDE, V. M., et al. “Yield of Sputum Induction in the Diagnosis of Pleural Tuberculosis”, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, pp. 723–725, 2003.

- [24] TRAJMAN, A., KAISERMANN, M., KRITSKI, A. “Diagnosing pleural tuberculosis”, *Chest*, v. 125, n. 1, pp. 2366–2367, jun. 2004.
- [25] TRAJMAN, A., KAISERMANN, M., R., L. R. “Pleural fluid ADA, IgA-ELISA and PCR sensitivities for the diagnosis of pleural tuberculosis”, *Chest*, v. 67, n. 8, pp. 877–884, 2007.
- [26] DENKINGER, C. M., SCHUMACHER, S. G., BOEHME, C. C., et al. “Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis”, *European Respiratory Journal*, v. 44, n. 2, pp. 435–446, 2014.
- [27] PAI, M., FLORES, L. L., HUBBARD, A., et al. “Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and meta-analysis”, *BMC Infectious Diseases*, v. 4, n. 6, 2004.
- [28] ROCK, R. B., OLIN, M., BAKER, C. A. “Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects”, *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, v. 21, n. 2, pp. 243–261, 2008.
- [29] COLLINGRIDGE, D. “Tuberculosis of the CNS remains a lethal threat”, *The Lancet Neurology*, v. 10, maio 2011.
- [30] MARX, G. E., CHAN, E. D. “Tuberculous Meningitis: Diagnosis and Treatment Overview”, *Tuberculosis Research and Treatment*, v. 2011, 2011.
- [31] PAI, M., FLORES, L. L., PAI, N., et al. “Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis”, *The Lancet Infectious Diseases*, v. 3, pp. 633–643, out. 2003.
- [32] FRIEDMAN, H. H. *Manual de Diagnostico Clinico*. 3 ed. Rio de Janeiro, 1985.
- [33] TRAJMAN, A., SPECTOR, N., BRANCO., M. M. C. “Aspectos Quantitativos dos Exames Complementares”. In: *Exame Clínico: Bases Para a Prática Médica*, 6 ed., cap. 7, Rio de Janeiro, 2008.
- [34] MEYER, N., VINZIO, S., GOICHOT, B. “Bayesian statistic: an approach fitted to clinic”, *RevMed Interne*, v. 30, n. 3, pp. 242–251, 2009.
- [35] LLESCAS-FERNÁNDEZ, G. J. “Triage: atención y selección de pacientes”, *Revista TRAUMA*, v. 9, n. 2, pp. 48–54, 2006.

- [36] SIMAS-FILHO, E. F., SEIXAS, J. M., CALÔBA, L. P. “Online neural filtering operating over segmented discriminating components”. In: *Proceedings of the 15th IEEE International Conference on Electronics, Circuits and Systems*, pp. 530–533, Washington DC, 2008.
- [37] BLAKEMORE, R., STORY, E., HELB, D., et al. “Evaluation of the Analytical Performance of the Xpert MTB/RIF Assay”, *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, v. 48, n. 7, pp. 2495–2501, 2010.
- [38] DUROVNI, B., SARACENI, V., CORDEIRO-SANTOS, M., et al. “Operational lessons drawn from pilot implementation of Xpert MTB/Rif in Brazil”, *Bull World Health Organ*, v. 92, n. 8, pp. 613–7, 2014.
- [39] BOEHME, C. C., NICOL, M. P., NABETA, P., et al. “Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study”, *The Lancet*, v. 377, n. 9776, pp. 1495–1505, 2011.
- [40] WHO. *Briefing Note: TB Diagnostic and Laboratory Strengthening*. In: Report, World Health Organization, 2014.
- [41] AGRESTI, A. *An Introduction to Categorical Data Analysis*. New York, Wiley, 2007.
- [42] KORB, K., NICHOLSON, A. E. *Bayesian Artificial Intelligence*. 1 ed. New York, Chapman - Hall /CRC, 2003.
- [43] DUDA, R. O., HART, P. E., SORK, D. G. *Pattern Classification*. 2 ed. New York, Wiley, 2001.
- [44] HAYKIN, S. *Neural Networks and Learning Machines*. 1 ed. New York, Prentice-Hall, 2008.
- [45] SCOTT, B., SCHMID, M., NETTLEMAN, M. D. “Early Identification and Isolation of Inpatients at High Risk for Tuberculosis”, *Arch Intern Med*, v. 154, n. 3, pp. 326–356, 1994.
- [46] COHEN, R., MUZAFFAR, S., CAPELLAN, J., et al. “The Validity of Classic Symptoms and Chest Radiographic Configuration in Predicting Pulmonary Tuberculosis”, *Chest*, v. 109, n. 2, 1996.
- [47] BOCK, N. N., MCGOWAN, J. R., AHN, J. E. “Clinical predictors of tuberculosis as a guide for a respiratory isolation policie”, *Am J Respir Crit Care Med*, v. -, n. -, pp. 1468–1472, jan. 1996.

- [48] MYLOTTE, J. M., RODGERS, J., FASSL, M. “Derivation and validation of a Pulmonary Tuberculosis Prediction Model”, *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v. -, n. -, pp. 554–560, set. 1997.
- [49] SAMB, B., HENZEL, D., DALEY, C. L., et al. “Methods for diagnosing tuberculosis among in-patients in easternAfrica whose sputum smears are negative”, *International Journal Tuberculosis Lung Disease*, v. -, n. -, pp. 25–30, ago. 1997.
- [50] GAETA, T. J., WEBHEH, W., YAZJI, M., et al. “Respiratory Isolation of Patients with Suspected Pulmonary Tuberculosis in an Inner-city Hospital”, *Acad Emerg Med*, v. 4, n. 2, pp. 138–141, 1997.
- [51] REDD, J. T., SUSSER, E. “Controlling Tuberculosis in an Urban Emergency Department: A rapid Decision Instrument for Patient Isolation.” *Am J Public Health*, v. 87, n. 9, pp. 1543–1547, 1997.
- [52] SELWYN, P. A., PUMERANTZ, A. S., DURANTE, A., et al. “Clinical predictors of Pneumocystis carinii pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients”, *AIDS*, v. 12, n. 8, pp. 885–893, 1998.
- [53] TATTEVIN, P., CASALINO, E., FLEURY, L., et al. “The Validity of Medical History, Classic Symptoms, and Chest Radiographs inPredicting Pulmonary Tuberculosis”, *Chest*, v. 115, n. 5, pp. 1248–1253, 1999.
- [54] ARIS, E. A., BAKARI, M., CHONDE, T. M. “Diagnosis of tuberculosis in sputum negative patients in dares salaam”, *East Afri Med J*, v. 76, n. 11, pp. 630–634, 1999.
- [55] WISNIVESKY, J. P., KAPLAN, J., HENSCHKE, C., et al. “Evaluation of Clinical Parameters to Predict Mycobacterium tuberculosis in Inpatients”, *Archives of Internal Medicine*, v. 160, n. 16, pp. 2471–2476, jun. 2000.
- [56] COBO, J., OLIVA, J., ASECIO, A., et al. “Predicting Tuberculosis Among HIV-Infected Patients Admitted to Hospital: Comparison of a Model with Clinical Judgement of Infectious Disease Specialists”, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, v. 20, n. 11, pp. 779–784, 2001.
- [57] KANAYA, A. M., GLIDDEN, D. V., CHAMBERS, H. F. “Identifying pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear results”, *Chest*, v. -, n. 2, pp. 349–355, 2001.

- [58] MELLO, F. C. Q. *Modelos preditivos para tuberculose pulmonar paucibacilar*. Tese de D.Sc., UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2001.
- [59] BAILEY, W., GERALD, L. B., KIMERLING, M. E., et al. “Predictive Model to Identify Positive Tuberculosis Skin Test Results During Contact Investigations”, *Journal of the American Medical Association*, v. 287, n. 8, 2002.
- [60] KOPPAKA, V. R., HARVEY, E., MERTZ, B., et al. “Risk Factors Associated with Tuberculin Skin Test Positivity among University Students and the Use of Such Factors in the Development of a Targeted Screening Program”, *Clin Infect Dis*, v. 36, n. 5, 2003.
- [61] MOHAMMED, A., EHRLICH, R., WOOD, R., et al. “Screening for tuberculosis in adults with advanced HIV infection prior to preventive therapy”, *Int J Tuberc Lung Dis*, v. 8, n. 6, 2004.
- [62] WISNIVESKY, J. P., HENSCHKE, C., BALENTINE, J., et al. “Prospective Validation of a Prediction Model for Isolating Inpatients With Suspected Pulmonary Tuberculosis”, *Archives of Internal Medicine*, v. 165, n. 1, pp. 453–457, fev. 2005.
- [63]
- [64] MELLO, F., BASTOS, L., SOARES, S. “Predicting smear negative pulmonary tuberculosis with classification trees and logistic regression: a cross-sectional study”, *BMC Public Health*, v. 6, n. 1, pp. 1–8, jun. 2006.
- [65] FOURNET, N., SANCHEZ, A., MASSARI, V., et al. “Predicting smear negative pulmonary tuberculosis with classification trees and logistic regression: a cross-sectional study”, *BMC Public Health*, v. 120, n. 10, pp. 976–983, 2006.
- [66] SOLARI, L., ACUNA-VILLAORDUNA, C., SOTO, A., et al. “A clinical prediction rule for pulmonary tuberculosis in emergency departments”, *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 12, n. 6, pp. 619–624, maio 2008.
- [67] SOTO, A., SOLARI, L., AGAPITO, J., et al. “Development of a Clinical Scoring System for the Diagnosis of Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis”, *Braz J Infect Dis*, v. 12, n. 2, pp. 128–132, 2008.
- [68] BOLLMANN GARCIA, S., PERIN, C., SILVEIRA, M. M., et al. “Bacteriological analysis of induced sputum for the diagnosis of pulmonary tuberculosis

in the clinical practice of a general tertiary hospital”, *J Bras Pneumol*, v. 35, n. 11, pp. 1092–1099, 2009.

- [69] YIMER, S., HOLM-HANSEN, C., YIMALDU, T., et al. “Health care seeking among pulmonary tuberculosis suspects and patients in rural Ethiopia: a community-based study”, *BMC Public Health*, v. 9, 2009.
- [70] NGADAYA, E. S., MFINANGA, G. S., WANDWALO, E. R., et al. “Pulmonary tuberculosis among women with cough attending clinics for family planning and maternal and child health in Dar Es Salaam, Tanzania”, *BMC Public Health*, v. 9, 2009.
- [71] ZHANG, Y., YU, L., TANG, Z., et al. “Diagnosis of pulmonary tuberculosis among asymptomatic HIV + patients in Guangxi”, *Chin Med J (Engl)*, v. 123, n. 23, pp. 3400–3405, 2010.
- [72] SUN, L., YAN, H., HU, Y., et al. “IFN-gamma release assay: a diagnostic assistance tool of tuberculin skin test in pediatric tuberculosis in China”, *Chin Med J (Engl)*, v. 123, n. 20, pp. 2786–2791, 2010.
- [73] NGUYEN, D. T. N., HUNG, N. Q., GIANG, L. T., et al. “Improving the diagnostic of pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals in Ho Chi Minh City, Viet Nam”, *Int J Tuberc Lung Dis*, v. 15, n. 11, pp. 1528–1534, 2011.
- [74] POWELL, K., HAN, D., HUNG, N. V., et al. “Prevalence and risk factors for tuberculosis infection among personnel in two hospitals in Viet Nam”, *Int J Tuberc Lung Dis*, v. 15, n. 12, pp. 1643–1649, 2011.
- [75] SWAI, H. F., MUGUSI, F. M., MBWAMBO, J. K. “Sputum smear negative pulmonary tuberculosis: sensitivity and specificity of diagnostic algorithm”, *BMC Research Notes*, v. 4, 2011.
- [76] ALAVI-NAINI, R., CUEVAS, L. E., SQUIRE, S. B., et al. “Clinical and Laboratory Diagnosis of the Patients with Sputum Smear-negative Pulmonary Tuberculosis”, *Arch Iran Med*, v. 15, n. 1, pp. 22–26, 2012.
- [77] SHU, C. C., WU, M., HSU, C., et al. “Apoptosis-associated biomarkers in tuberculosis: promising for diagnosis and prognosis prediction”, *BMC Infect Dis.*, v. 13, n. 45, 2013.
- [78] WISNIVESKY, J. P., SEREBRISKY, D., MOORE, C., et al. “Validity of Clinical Prediction Rules for Isolating Inpatients with Suspected

Tuberculosis: A Systematic Review”, *J Gen Intern Med*, v. 20, n. 10, pp. 947–952, 2005.

- [79] RICHTER, C., PERENBOOM, R., SWAI, A., et al. “Diagnosis of tuberculosis in patients with pleural effusion in an area of HIV infection and limited diagnostic facilities”, *Trop Geogr Med*, v. 46, n. 5, pp. 293–297, 1994.
- [80] KUMAR, R., SINGHS, N., KOHLI, N. “A diagnostic rule for tuberculous meningitis”, *Arch Dis Child*, v. 81, n. 3, pp. 221–224, 1999.
- [81] THWAITES, G. E., CHAU, T. T. H., STEPNIIEWSKA, K., et al. “Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features”, *Lancet*, v. 360, n. 9342, pp. 1287–1292, 2002.
- [82] GANHEI, M., ASLANI, J., BAHRAMI, H., et al. “Simple Method for Rapid Diagnosis of Tuberculosis Pleuritis: A Statistical Approach”, *Asian Cardiovascular and Thorace Annals*, v. 12, n. 1, pp. 23–29, fev. 2004.
- [83] QIU, L., TEETER, L. D., LIU, Z., et al. “Diagnostic associations between pleural and pulmonary tuberculosis”, *J Infect.*, v. 53, n. 6, pp. 377–386, 2006.
- [84] YOUSSEF, F., AFIFI, S., AZAB, A., et al. “Differentiation of tuberculous meningitis from acute bacterial meningitis using simple clinical and laboratory parameters”, *Diagn Microbiol Infect Dis*, v. 55, n. 4, pp. 275–278, 2006.
- [85] NEVES, D. D., DIAS, R. M., CUNHA, A. J. L. A. “Predictive Model for the Diagnosis of Tuberculosis Pleural Effusion”, *Braz J Infect Dis*, v. 11, n. 1, pp. 83–88, 2011.
- [86] TOROK, M. E., NGHIA, H. D. T., CHAU, T. T. H., et al. “Validation of a Diagnostic Algorithm for Adult Tuberculous Meningitis”, *Am J Trop Med Hyg*, v. 77, n. 3, pp. 555–559, 2007.
- [87] LIN, J. N., LAI, C. H., CHEN, Y. H., et al. “Risk factors for extra-pulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis”, *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 13, n. 5, pp. 620–625, 2009.
- [88] MOGHTADERI, A., ALAVI-NAINI, R., RASHKI, S. “Cranial nerve palsy as a factor to differentiate tuberculous meningitis from acute bacterial meningitis”, *Acta Med Iran*, v. 51, n. 2, pp. 113–118, 2013.

- [89] DEMIRER, E., MILLER, A. C., KUNTER, E., et al. “Predictive Models for Tuberculous Pleural Effusions in a High Tuberculosis Prevalence Region”, *Lung*, v. 190, n. 2, pp. 239–248, 2012.
- [90] PASCO, P. M. “Diagnostic features of tuberculous meningitis: a cross-sectional study”, *BMC Research Notes*, v. 5, n. 49, 2012.
- [91] LUMA, H. N., NGUENKAM, B. C., MBATCHOU, B. H., et al. “Tuberculous meningitis: presentation, diagnosis and outcome in hiv-infected patients at the Douala general hospital, Cameroon: a crosssectional study”, *AIDS Res Ther*, v. 10, n. 1, 2013.
- [92] SANTOS, A. M., PEREIRA, B. B., MELLO, F. C., et al. “Árvores de Classificação e Redes Neurais Artificiais : Uma Aplicação a Predição de Tuberculose Pulmonar”. In: *VI CONGRESSO BRASILEIRO DE REDES NEURAS*, Sao Paulo, 2003.
- [93] SANTOS, A. M., PEREIRA, B. B., SEIXAS, J. M., et al. “Redes Neurais Artificiais Aplicadas ao Diagnóstico da Tuberculose Pulmonar Paucibacilar”. In: *50 Reunião Anual da Região Brasileira da Sociedade Internacional de Biometria*, Londrina, jul. 2005.
- [94] SANTOS, A. M., PEREIRA, B., SEIXAS, J. M. “Neural networks: An Application for Predicting Smear Negative Pulmonary Tuberculosis”, *Advances in Statistical Methods for the Health Sciences*, v. -, n. -, pp. 279–289, maio 2007.
- [95] SOUZA-FILHO, J., SEIXAS, J. M., ANTUNES, P. “Redes Neurais Artificiais Aplicadas ao Diagnóstico da Tuberculose Pulmonar Paucibacilar”. In: *VIII Congresso Brasileiro de Redes Neurais, Florianópolis*, Florianópolis, jul. 2007.
- [96] BENFÚ, Y., HONGMEI, S., YE, S., et al. “Study on the Artificial Neural Network in the Diagnosis of Smear Negative Pulmonary Tuberculosis”. In: *WRI World Congress on Computer Science and Information*.
- [97] ER, O., TERMUTAS, F., TANRIKULU, A. C. “Neural networks: An Application for Predicting Smear Negative Pulmonary Tuberculosis”, *Journal of Medical Systems*, v. 34, pp. 299–302, jun. 2010.
- [98] ER, O., YUMUSAK, N., F., T. “Chest diseases diagnosis using artificial neural networks”, *Expert Systems and Applications*, v. 37, pp. 7648–7655, 2010.

- [99] MAIDANTCHIK, C., SEIXAS, J. M., GRAEL, F. F., et al. “A Decision Support System Based on Artificial Neural Networks for Pulmonary Tuberculosis Diagnosis”. In: Jao, C. (Ed.), *Efficient Decision Support Systems - Practice and Challenges in Biomedical Related Domain*, 1 ed., cap. 8, InTech, 2011.
- [100] FARIA, J. F., SEIXAS, J. M., SOUZA-FILHO, J. B., et al. “Pleural Tuberculosis Diagnosis Based on Artificial Neural Networks Models”. In: *X Congresso Brasileiro de Inteligência Computacional – CBIC 2011*, Fortaleza, nov. 2011.
- [101] UÇAR, T., KARAHOCA, A. “Predicting existence of Mycobacterium tuberculosis on patients using data mining approaches”, *Procedia Computer Science*, v. 3, pp. 1404–1411, 2011.
- [102] ELVEREN, E., YUMUSAK, N. “Tuberculosis Disease Diagnosis Using Artificial Neural Network Trained with Genetic Algorithm”, *Journal of Medical Systems*, v. 35, pp. 329–332, 2011.
- [103] SOUZA-FILHO, J. B. O., VIEIRA, A. P., SEIXAS, J. M., et al. “An Intelligent System for Managing the Isolation of Patients Suspected of Pulmonary Tuberculosis”, *Lecture Notes in Computer Science*, v. 7435, pp. 818–825, 2012.
- [104] BECKER, K. W., SCHEFFER, C., BLANCKENBERG, A., et al. “Analysis of Adventitious Lung Sounds Originating from Pulmonary Tuberculosis”, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, pp. 4334–4337, 2013.
- [105] NAGABHUSHANAM, D., NARESH, N., RAGHUNATH, A., et al. “Prediction of Tuberculosis Using Data Mining Techniques on Indian Patient’s Data”, *International Journal of Computer Science And Technology*, v. 4, n. 4, pp. 262–265, 2013.
- [106] SANTOS-ALVES, E., SOUZA-FILHO, J. B. O., GALLIEZ, R. M., et al. “Specialized MLP Classifiers to Support the Isolation of Patients Suspected of Pulmonary Tuberculosis”. In: *Congress on Computational Intelligence and 11th Brazilian Congress on Computational Intelligence (BRICS-CCI / CBIC), 2013 BRICS*, pp. 40–45, Porto de Galinhas, Brasil, 2013.
- [107] ANDRADE, A., SOUZA-FILHO, J. B. O., GALLIEZ, R. M., et al. “Modelo Neural Para O Suporte Ao Diagnóstico De Tuberculose Pulmonar Na

Triagem De Pacientes”. In: *XXIV CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA*, Uberlândia, Brasil, out. 2014.

- [108] CASCÃO, V. *Modelos de Inteligência Computacional para Apoio à Triagem de pacientes e diagnóstico clínico da tuberculose pulmonar*. M.Sc. dissertation, Programa de Engenharia Elétrica UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil,, 2011.
- [109] ÉVORA, L. H. R. A. *Modelos Neurais Para Apoio Ao Diagnóstico De Tuberculose Com Resistência Aos Medicamentos*. M.Sc. dissertation, Programa de Engenharia Elétrica UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2014.
- [110] EL-SOLH, A. A., HSIAO, C., GOODNOUGH, S. “Predicting active pulmonary tuberculosis using an artificial neural network”, *Chest*, v. -, n. 4, pp. 968–973, maio 1999.
- [111] BAKAR, A. A., FEBRIYANI, F. “Rough Neural Network Model For Tuberculosis Patient Categorization”. In: *Proceedings of the International Conference on Electrical Engineering and Bioinformatics*, Indonesia, jun. 2007.
- [112] ASHA, T., NATARAJAN, S., MURTHY, K. “Diagnosis of tuberculosis using ensemble methods”. In: *Proceedings of the 3rd IEEE International Conference on Computer Science and Information Technology*, pp. 409–412, nov. 2010.
- [113] ORJUELA-CAÑÓN, A. D., SEIXAS, J. “Fuzzy-ART Neural Networks for Triage in Pleural Tuberculosis”. In: *Pan American Health Care Exchange - PAHCE*, Medellín, Colombia, maio 2013.
- [114] ORJUELA-CAÑÓN, A. D., SEIXAS, J., TRAJMAN, A. “SOM Neural Networks as a Tool in Pleural Tuberculosis Diagnostic”. In: *Congresso Brasileiro de inteligência Computacional- CBIC*, Porto de Galinhas, Brasil, set. 2013.
- [115] RUSDAH, U., WINARKO, E. “Review on Data Mining Methods for Tuberculosis Diagnosis”. In: *Conference: Information Systems International Conference (ISICO)*, At Bali, Indonesia, 2013.
- [116] VEROPOULOS, K., CAMPBELL, C., LEARMONTH, G. “Image processing and neural computing used in the diagnosis of tuberculosis”. In: *Proceedings of the IEEE Colloquium on Intelligent Methods in Healthcare and Medical Applications*, pp. 8/1–8/4, ago. 1998.

- [117] RAMANA, K. V., S., K. B. “Neural Image Recognition System with Application to Tuberculosis Detection”. In: *Proceedings of the International Conference on Information Technology: Coding and Computing, ITCC 2004*, jul. 2004.
- [118] WAHAB, A., MASHOR, M., SALLEH, S. A. Z., et al. “A Neural Network Approach for Contrast Enhancement Image”. In: *International Conference on Eletronic Design - ICED*, Penang, dez. 2008.
- [119] SANTIAGO, R. *Diagóstico automático de tuberculosis: una decisión ante incertidumbre*. Tese de D.Sc., Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones, Universidad Carlos III de Madrid, Leganés, Espanha, 2009.
- [120] OSMAN, M. K., MASHOR, M. Y., JAAFAR, H. “Detection of Mycobacterium Tuberculosis in Xiehl-Neelsen Stained Tissue Images using Zernike Moments and Hybrid Multilayered Perceptron Network”. In: *Proceedings of the IEEE International Conference on Systems Man and Cybernetics*, Malasya, jun. 2010.
- [121] OSMAN, M. K., AHMAD, F., SAAD, Z., et al. “A Genetic Algorithm-Neural Network Approach for Mycobacterium Tuberculosis Detection in Ziehl-Neelsen Stained Tissue Slide Images”. In: *Proceedings of the 2010 10th International Conference on Intelligent Systems Design and Applications (ISDA)*, Malasya, dez. 2010.
- [122] OSMAN, M. K., MASHOR, M. Y., JAAFAR, H. “Tuberculosis Bacilli Detection in Ziehl-Neelsen-Stained Tissue using Affine Moment Invariants and Extreme Learning Machine”. In: *Proceedings on 2011 IEEE 7th International Colloquium on Signal Proceesing and its Applications*, ago. 2011.
- [123] OSMAN, M. K., NOOR, N. M., MASHOR, M. Y., et al. “Compact Single Hidden Layer Feedforward Network for Mycobacterium Tuberculosis Detection”. In: *Proceedings on 2011 IEEE International Conference on Control Systems, Computing and Engineerings*, out. 2011.
- [124] OSMAN, M. K., MASHOR, M. Y. “Online Sequential Extreme Learning Machine for Classification of Mycobacterium tuberculosis in Ziehl-Neelsen Stained Tissue”. In: *Proceedings on 2012 International Conference on Biomedical Engineering ICoBE*, fev. 2012.

- [125] RULANINGTYAS, R., SUKSMONO, A. B., MENGKO, T. L. R. “Automatic Classification of Tuberculosis Bacteria Using Neural Network”. In: *Proceedings on 2011 International Conference on Electrical Engineering and Informatics*, Indonesia, jul. 2011.
- [126] PURWANTI, E., WIDIYANTI, P. “Using Learning Vector Quantization Method for Automated Identification of Mycobacterium Tuberculosis”, *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, v. 3, n. 1, pp. –, jan. 2012.
- [127] JAEGER, S., KARAGYRIS, A., ANTANI, S., et al. “Detecting Tuberculosis in Radiographs Using Combined Lung Masks”. In: *Proceedings on 34th Annual International Conference of the IEEE-EMBS*, California USA, ago. 2012.
- [128] PHOUNG, N. H. P., FANG, H. H., DO, T. T. “Designing an Experimental Expert System for Lung Tuberculosis Diagnostic Using Fuzzy Set Theory”. In: *IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics*, pp. 1587–1590, out. 1998.
- [129] PHOUNG, N. H. P., C., T. N., DO, T. T. “An Approximate Reasoning Using Probability – Possibility Transformation for Medical Expert Systems”. In: *IEEE International Fuzzy Systems Conference Proceedings*, pp. 395–399, Soul, Korea, ago. 1999.
- [130] PHOUNG, N. H. P., NGUYEN, B. T., LIYA, D., et al. “Case Based Reasoning Using Fuzzy Set Theory and the Importance of Features in Medicines”. In: *IFSA World Congress and 20th NAFIPS International Conference*, pp. 872–876, jul. 2001.
- [131] WAGHOLIKAR, K. B., VIJAYRAGHAVAN, S., DESHPANDE, A. W. “Fuzzy Naive Bayesian model for Medical Diagnostic Decision Support”. In: *31st Annual International Conference of the IEEE EMBS*, pp. 3409–3412, Minneapolis, Minnesota, USA, set. 2009.
- [132] ALI, A. K., DE ZHI, X., ALI, S. K. “Novel Respiratory Diseases Diagnosis by Using Fuzzy Logic”, *Global Journal of Computer Science and Technology*, v. 10, n. 13, out. 2010.
- [133] SEMOGAN, A. R. C., TANGUILIG, I. B. T., GERARDO, B. D., et al. “A Rule-Based Fuzzy Diagnostics Decision Support System for Tuberculosis”. In: *2011 Ninth International Conference on Software Engineering Research, Management and Applications*, pp. 60–63, 2011.

- [134] SOUNDARARAJAN, K., SURESHKUMAR, S., ANUSUYA, C. “Diagnostics Decision Support System for Tuberculosis using Fuzzy Logic”, *International Journal of Computer Science and Information Technology and Security*, v. 2, n. 3, jun. 2012.
- [135] ANSARI, A. Q., GUPTA, N. K., OTHERS. “Adaptive Neurofuzzy System for Tuberculosis”. In: *Proceedings on 2012 2nd IEEE International Conference on Parallel, Distributed and Grid Computing*, India, dez. 2012.
- [136] ZHAI, Y., LIU, Y., ZHOU, D., et al. “Automatic Identification of Mycobacterium Tuberculosis from ZN-stained Sputum Smear: Algorithm and System Design”. In: *Proceedings of the 2010 IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics*, Tianjun-China, dez. 2010.
- [137] AGUIAR, F. S., ALMEIDA, L. L., RUFFINO-NETO, A., et al. “Classification and Regression Tree (CART) Model to Predict Pulmonary Tuberculosis in Hospitalized Patients”, *BMC Pulmonary Medicine*, v. -, n. -, pp. -, jul. 2012.
- [138] DONGARDIVE, J., XAVIER, A., JAIN, K., et al. “Classification and Rule-Based Approach to Diagnose Pulmonary Tuberculosis”, *Advances in Computing and Communications - Communications in Computer and Information Science*, v. 190, n. -, pp. 328–339, jul. 2012.
- [139] ASHA, T., NATARAJAN, S., MURTHY, K. N. B. “Estimating the Statistical Significance of Classifiers used in the Prediction of Tuberculosis”, *IOSR Journal of Computer Engineering (IOSRJCE)*, v. 5, n. 5, pp. -, set. 2012.
- [140] TAN, J. H., ACHARYA, U. R., TAN, C. “Computer-Assisted Diagnosis of Tuberculosis: A First Order Statistical Approach to Chest Radiograph”, *Journal of Medical Systems*, v. 36, n. -, pp. 2751–2759, jun. 2012.
- [141] GINNEKEN, B. V., KATSURAGAWA, S., ROMENY, B. M. H., et al. “Automatic Detection of Abnormalities in Chest Radiographs Using Local Texture Analysis”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, v. 21, n. 2, pp. -, fev. 2002.
- [142] UÇAR, T., KARAHOCA, D., KARAHOCA, A. “Predicting the existence of mycobacterium tuberculosis infection by Bayesian Networks and Rough Sets”. In: *Biomedical Engineering Meeting BIYOMUT 2010*, pp. 1–4, dez. 2010.

- [143] NOOR, N. M., YUNUS, A., BAKAR, S. A., et al. “Applying a statistical PTB detection procedure to complement the gold standard”, *Computerized Medical Imaging and Graphics*, v. 35, n. -, pp. 186–194, set. 2011.
- [144] ASHA, T., NATARAJAN, S., MURTHY, K. N. B. “Associative Classification in the Prediction of Tuberculosis”. In: *Proceedings on International Conference and Workshop on Emerging Trends in Technology (ICWET 2011)*, pp. –, India, nov. 2011.
- [145] ASHA, T., NATARAJAN, S., MURTHY, K. “Data Mining Approach to the Diagnosis of Tuberculosis by Cascading Clustering and Classification”, *Journal of computing*, v. 3, n. 4, 2011.
- [146] SANDHU, G., BATTAGLIA, F., ELY, B. K., et al. “Discriminating Active from Latent Tuberculosis in Patients Presenting to Community Clinics”, *PloS One*, v. 7, n. 5, 2012.
- [147] KOHAVI, R. “A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection”. In: *Proceedings of the 14th International Joint Conference on Artificial Intelligence*, pp. 1137–1143, fev. 1995.
- [148] KOHONEN, T. *Self-Organizing Maps*. 1 ed. , Springer, 2000.
- [149] CARPENTER, G. A., GROSSBERG, S., ROSEN, D. B. “Fast Stable Learning and Categorization of Analog Patterns by an Adaptive Resonance System”, *Neural Networks*, v. 4, n. -, pp. 759–771, dez. 1991.
- [150] ALTMAN, D., BRYANT, T., GARDNER, M., et al. *Statistics with Confidence Intervals and Statistical Guidelines*. 1 ed. London, BMJ Books, 2000.
- [151] MOORE, A. W., LEE, M. S. “Efficient Algorithms for Minimizing Cross Validation Error”. In: *Proceedings of the Eleventh International Conference on Machine Learning*, set. 1994.
- [152] MOODY, M. “Prediction Risk and Architecture Selection for Neural Networks”, *From Statistics to Neural Networks: Theory and Pattern Recognition Applications*, v. -, n. -, jul. 1994.
- [153] RIEDMILLER, M. *Rprop - Description and Implementation Details*. In: Report, University of Karlsruhe, Stuttgart, 1994.
- [154] ELISSEEFF, A. “Leave-one-out error and stability of learning algorithms with applications”, *Nato Science Series Sub Series III Computer And Systems Sciences*, v. 190, n. -, pp. 111–130, out. 2003.

- [155] EFRON, B. “Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife”, *The Annals of Statistics*, v. 7, n. 1, pp. 1–26, out. 1979.
- [156] EFRON, B., TIBSHIRANI, R. “Bootstrap Methods for Standard Errors, Confidence Intervals, and Other Measures of Statistical Accuracy”, *Statistical Science*, v. 1, n. 1, pp. 54–77, nov. 1986.
- [157] ZOUBIR, A., BOASHASH, B. “The Bootstrap and its Application in Signal Processing”, *IEEE Signal Processing*, v. -, n. -, pp. -, jan. 1998.
- [158] ZOUBIR, A., ISKANDER, R. *Bootstrap Techniques for Signal Processing*. 1 ed. Cambridge, Cambridge University Press, 2004.
- [159] FOUCHER, S., FARAGE, G., BENIE, B. “Application of Bootstrap Techniques for the Estimation of Target Decomposition Parameters in RADAR Polarimetry”. In: *Proceedings of the IEEE International Geoscience and Remote Sensing Symposium - IGARSS*, pp. 2224–2228, jul. 2007.
- [160] CAWLEY, G. C., TALBOT, N. L. C. “Fast exact leave-one-out cross-validation of sparse least-squares support vector machine”, *Neural Networks*, v. 17, n. -, pp. 1467–1475, jan. 2004.
- [161] WALLIS, S. “Binomial confidence intervals and contingency tests: mathematical fundamentals and the evaluation of alternative methods”, *Journal of Quantitative Linguistics*, v. 20, n. 3, pp. 178–208, 2013.
- [162] KANUNGO, T., MOUNT, D., NETANYAHU, N., et al. “An Efficient k-Means Clustering Algorithm: Analysis and Implementation”, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, v. 24, n. 7, pp. 881–892, 2002.
- [163] DAVIES, D., BOULDIN, D. “A clustering separation measure”, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, v. 1, pp. 224–227, 1979.
- [164] ROUSSEEUW, P. “Silhouettes: a graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis”, *Journal of Computational and Applied Mathematics*, v. 20, pp. 53–65, 1987.
- [165] POTTER, K., HAGEN, H., KERREN, A., et al. “Methods for Presenting Statistical Information: The Box Plot, Visualization of Large and Unstructured Data Sets”, *Visualization of Large and Unstructured Data Sets*, v. 4, pp. 97–106, 2006.

- [166] CHAKRABARTI, B., DAVIES, P. D. O. “Pleural tuberculosis”, *Monaldi Arch Chest Dis*, v. 65, n. 1, pp. 26–33, 2006.